

Studien in der Isochroman- und Isothiochroman-Reihe

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

vorgelegt von

Klaus Lindenberg
aus Eschwege

Marburg 1966

Studien in der Isochroman- und Isothiochroman-Reihe

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

vorgelegt von

Klaus Lindenberg
aus Eschwege

Marburg 1966



Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am : 24.10.1966

Tag der mündlichen Prüfung am : 7.12.1966

Berichterstatter : Prof. Dr. H. Böhme

Mitberichterstatter : Prof. Dr. K. Dimroth

Meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0042

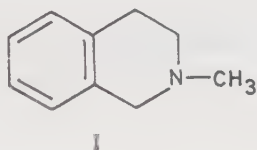
Theoretischer Teil

Inhaltsverzeichnis

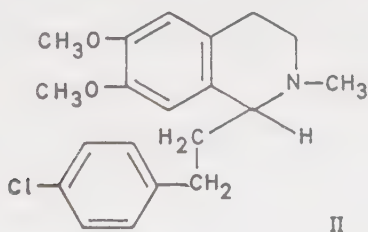
	Seite
Einleitung	9
Herstellung von Isothiochroman (III), Isothiochroman-S-dioxid (IV), Isochroman (V) und den 1-Cyan-Derivaten von III und V.	10
Cyanaethylierung von 1-Cyan-isothiochroman (XII), 1-Cyan-isochroman (XIII) und Isothiochroman-S-dioxid (IV).	14
Verseifung der Dinitrile XIX, XX und XXI zu den entsprechenden Dicarbonsäuren und Darstellung einiger Dicarbonsäureester.	18
Versuche zur Darstellung von Dicarbonsäureimiden.	22
Umsetzung von 1-Cyan-isothiochroman (XII) und 1-Cyan-isochroman (XIII) mit Acrylsäureester.	26
Umsetzung von 1-Cyan-isothiochroman (XII), 1-Cyan-isochroman (XIII) und Isothiochroman-S-dioxid (IV) mit β -halogenierten, tertiären Aminen.	27
Reduktion der Nitrilgruppe zur primären Aminogruppe.	30
Umsetzung von 1-Cyanisothiochroman (XII) und 1-Cyan-isochroman (XIII) mit Formaldehyd und weitere Umwandlung der Reaktionsprodukte.	38
Zusammenfassung.	47
Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils.	51
Praktischer Teil	55

Einleitung.

Wegen der großen Suchtgefahr des Morphins und seiner Derivate wurde schon immer versucht, Stoffe zu synthetisieren, die möglichst die analgetische Stärke des Morphins haben, aber keine Sucht hervorrufen. Man ging oft von Verbindungen aus, die als Teilstruktur im Morphinmolekül enthalten sind, z.B. vom N-Methyl-tetrahydro-isochinolin (I).



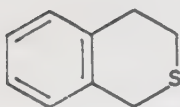
So wurde z.B. bei Hoffmann-La Roche¹⁾ das Versidyne (II) entwickelt, das ein wirksames Analgeticum sein soll, ohne Suchterscheinungen hervorzurufen.



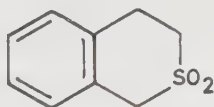
Ich ging von Verbindungen aus, die im Ringgerüst an Stelle des Stickstoffs ein Schwefel- oder Sauerstoffatom enthal-

1) W.Kunz, Neue Arzneimittel in Arzneimittelforschung
6, 349 (1963) Birkhäuser Verlag Basel u. Stuttgart.

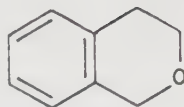
ten, also vom Isothiochroman (III), Isothiochroman-S-dioxid (IV) und vom Isochroman (V).



III



IV



V

Herstellung von Isothiochroman (III), Isothiochroman-S-dioxid (IV), Isochroman (V) und den 1-Cyan-Derivaten von III und V.

Isothiochroman (III) wurde erstmals von J.v.BRAUN und F.ZOBEL²⁾ beschrieben, die 1-Brommethyl-2-brom-äthylbenzol (VI) mit Kaliumsulfid umsetzten. Später erhielten J.v.BRAUN und K.WEISSBACH³⁾ die gleiche Substanz aus 4-Keto-isothiochroman (VII) durch Clemmensen-Reduktion und P.CAGNIANT und D.CAGNIANT⁴⁾ 1959 durch Reduktion nach Wolff-Kishner.

Eine elegante Darstellung beschrieben H.BÖHME, L.TILS und B.UNTERHALT⁵⁾⁶⁾. Sie erhielten diesen cyclischen Thioäther durch Ringschluß von β -Phenyläthyl-chlormethylsulfid (VIII) nach Friedel-Crafts mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff.

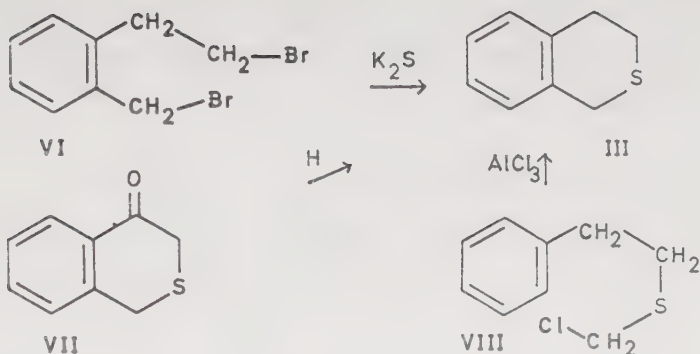
2) Ber.dtsch.chem.Ges. 56, 2142 (1923)

3) Ber.dtsch.chem.Ges. 62, 2416 (1929)

4) Bull.Soc.chim.France 1959, Nr.11-12/1998-2010 bzw. C.1961,7211

5) L.Tils, Inaugural-Diss. Marburg 1959

6) Chem.Ber. 97, 179 (1964)



Isothiochroman-S-dioxid (IV) konnte in guter Ausbeute durch Oxidation von Isothiochroman (III) mit Phthalmonpersäure oder mit Wasserstoffperoxid/Eisessig⁵⁾⁶⁾ erhalten werden.

Vom Isochroman (V) sind schon lange verschiedene Synthesen bekannt. Es wurde zuerst von J.v.BRAUN und F.ZOBEL²⁾ in einer elfstufigen Synthese aus o-Toluidin hergestellt. Zwei weitere Synthesen, die für die Darstellung größerer Mengen auch kaum in Frage kamen, gehen vom Äthyl-o-brombenzyl-äther⁷⁾ bzw. vom Homophthalsäureanhydrid⁸⁾ aus. Präparativ am vorteilhaftesten ist die von H.BUSCHMANN und R.MICHEL⁹⁾ angegebene Patentvorschrift, die A.RIECHE und E.SCHMITZ¹⁰⁾ verbessert haben. Hier geht man von

7) F.G.Holliman u. F.G.Mann, J.chem.Soc.(London) 1942, 737

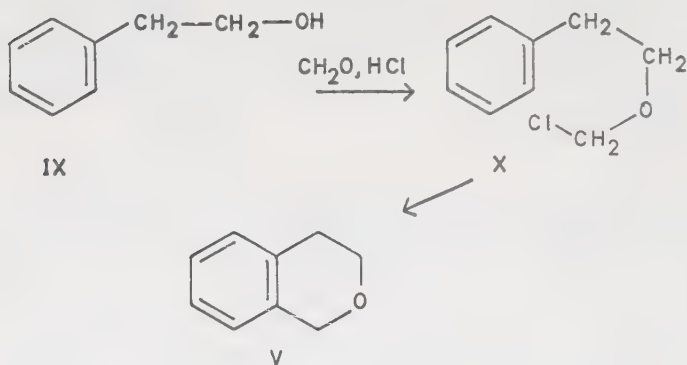
8) S.Siegel u. S.Coburn, J.Amer.chem.Soc. 73, 5494 (1951)

9) Dtsch.Reichs-Pat.614 461, C.1935 II, 2127;

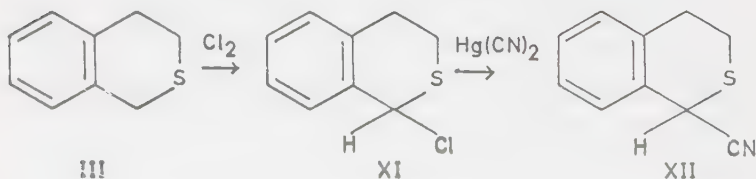
Dtsch.Reichs-Pat.617 646, C.1936 I, 1114

10) Chem.Ber. 89, 1254 (1956)

β -Phenyläthyl-alkohol (IX), Formaldehyd und Chlorwasserstoff aus. Über die Zwischenstufe des Chlormethyl- β -phenyläthyl-äthers (X) kommt man zu Isochroman (V) in etwa 96-prozentiger Ausbeute.

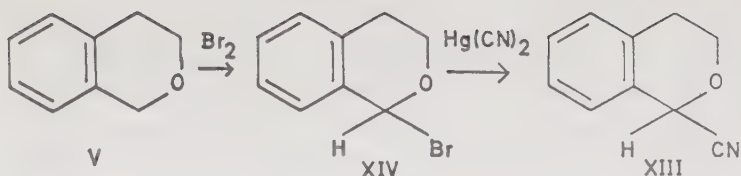


1-Cyan-isothiochroman (XII)¹¹⁾ wurde über das 1-Chlor-isothiochroman (XI)⁵⁾⁶⁾ durch Umsetzung mit Quecksilber(II)cyanid gewonnen.



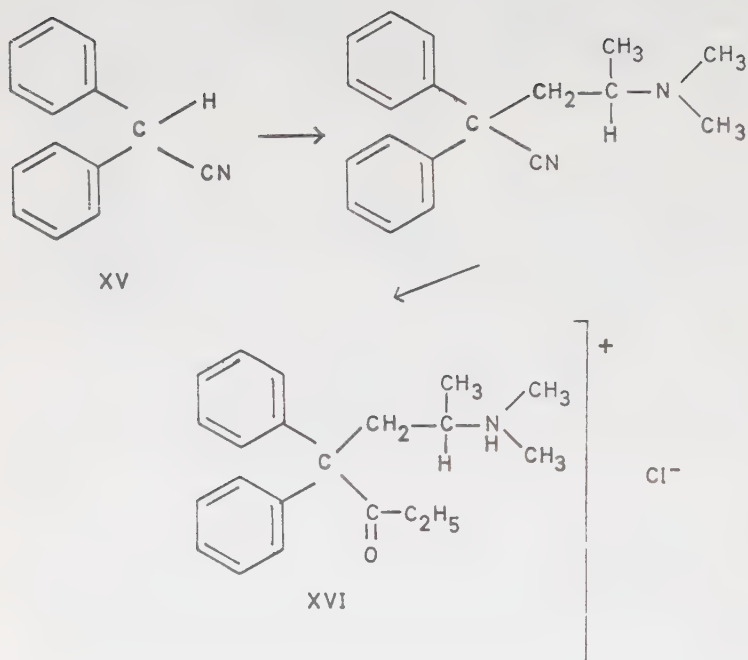
Das entsprechende 1-Cyan-isochroman (XIII) wurde aus 1-Brom-isochroman (XIV) und Quecksilber(II)cyanid dargestellt¹¹⁾.

11) B.Unterhalt, Inaugural-Diss. Marburg 1963



Es war meine Aufgabe, beim 1-Cyan-isothiochroman (XII), 1-Cyan-isochroman (XIII) und beim Isothiochroman-S-dioxid (IV) die Substitutionsmöglichkeiten am C-1 zu prüfen. Bei Verbindung XII und XIII ist der Wasserstoff an C-1 durch die stark negative Nitrilgruppe und den aromatischen Ring als Proton abspaltbar, bei IV wird durch die Sulfon- gruppe und den aromatischen Ring auf beide an C-1 sitzenden Wasserstoffatome eine acidifizierende Wirkung ausgeübt. Hier müßte also eine doppelte Substitution möglich sein. Es sollte versucht werden so zu pharmakologisch wirksamen Verbindungen zu kommen. M. BOCKMÜHL und G. EHRHART¹²⁾ gingen beispielsweise vom Diphenyl-acetonitril (XV) aus und substituierten den "sauren" Wasserstoff durch Einwirkung von Phenylnatrium oder Natriumamid als Kondensationsmittel mit β -halogenierten tertiären Aminen; sie kamen so zu dem pharmakologisch hoch wirksamen Polamidon (XVI).

12) Liebigs Ann.Chem. 561, 52 (1948)



Cyanaethylierung von 1-Cyan-isothiochroman (XII), 1-Cyan-isochroman (XIII) und Isothiochroman-S-dioxid (IV).

Ich versuchte zunächst bei meinen obengenannten Grundverbindungen eine Cyanaethylierung¹³⁾. Viele Verbindungen, die aktive Wasserstoffatome tragen, reagieren leicht mit Acrylnitril (XVII) zu Molekülen, die eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$ Gruppe enthalten. Diese, der Michael-Addition verwandte Umsetzung, ist allgemein unter dem Namen Cyanaethylierung bekannt.

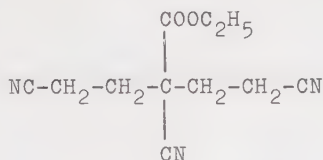
13) siehe Zusammenfassung Cyanaethylation, H.A.Bruson in Org.Reactions 5, 79 (1949)



XVII

Man braucht im allgemeinen einen alkalischen Katalysator. Es wurden sowohl die Alkalimetalle Natrium und Kalium, als auch deren Oxide, Hydroxide, Hydride, Cyanide und Amide verwendet. Ich benutzte bei meinen Umsetzungen die starke, quartäre Base Benzyl-trimethyl-ammonium-hydroxid (Triton B). Sie hat den Vorteil, in organischen Lösungsmitteln gut löslich zu sein. Man kommt mit kleinen Mengen Katalysator aus. Es reichen 1%-5% der Base, bezogen auf die Gewichtsmenge Acrylnitril.

H.A.BRUSON und TH.W.RIENER¹⁴⁾ setzten Aethyl-cyano-acetat mit zwei Molen Acrylnitril und Triton B als Katalysator zu *γ*-Carbaethoxy-*γ*-cyano-pimelonitril (XVIII) um.



XVIII

G.WIEST und H.GLASER¹⁵⁾ führten die gleiche Reaktion mit Natrium, Natriumhydroxid und Cyclohexylamin als Katalysator durch.

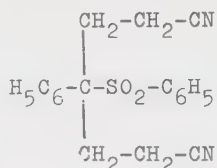
14) J.Amer.chem.Soc. 65, 23 (1943)

15) U.S.Pat. 2 396 626, C.A.40, 3771 (1946)

Auch Cyanoacetamid wurde mit Acrylnitril unter Zusatz von Triton B kondensiert¹⁴⁾.

Benzylcyanid und substituierte Benzylcyanide ArCH_2CN reagierten heftig mit Acrylnitril¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾.

Ebenso finden sich mehrfach Angaben über Umsetzungen von Sulfonen mit Acrylnitril. H.A.BRUSON und TH.W.RIENER¹⁸⁾ setzten z.B. Benzyl-phenylsulfon mit zwei Äquivalenten Acrylnitril unter Zusatz von Triton B um:

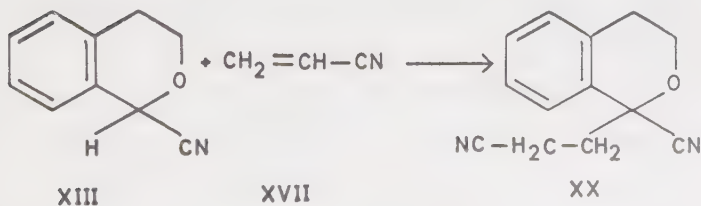
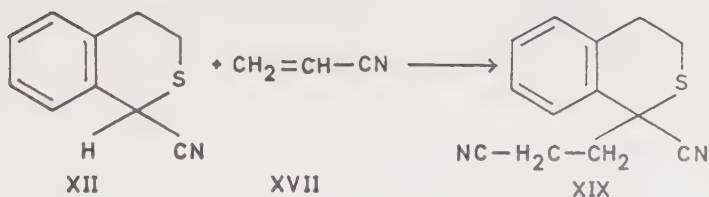


R.P.WELCHER¹⁹⁾ beschrieb die Cyanaethylierung von Butadien-sulfon; auch hier wurden beide Wasserstoffatome einer CH_2 -Gruppe ersetzt. Es sei noch auf den Artikel von O.BAYER²⁰⁾ " Die Chemie des Acrylnitrils " verwiesen. Bei meinen Umsetzungen löste ich 1-Cyan-isothiochroman (XII) in trockenem Benzol, gab 1 ml Triton B-Lösung (40-prozentig in Methanol) zu und ließ dann die äquivalente Menge frisch destilliertes Acrylnitril dazutropfen. Die Mischung erwärmte sich und färbte sich dunkel. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde auf 80°C erhitzt. Dann wurde mit Essigsäure neutralisiert und im Vakuum eingeengt. Bei der Destillation des zurück-

-
- 16) C.F.Koelsch, J.Amer.chem.Soc. 65, 437 (1943)
 17) Wm.F.Hester u. H.A.Bruson, U.S.Pat. 2 305 529, C.A. 37, 3206 (1943)
 18) J.Amer.chem.Soc. 70, 215 (1948)
 19) J.org.Chemistry 28, 1712 (1963)
 20) Angew.Chem. 61, 229 (1949)

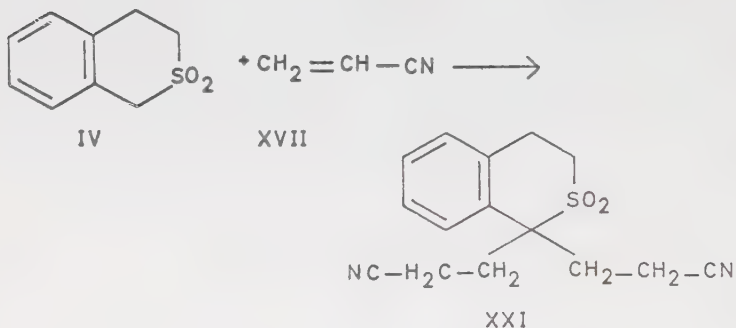
bleibenden Öls im Feinvakuum wurde 1-Cyanoaethyl-1-cyan-isothiochroman (XIX) als schwach gelb gefärbte Flüssigkeit erhalten.

Beim Isochroman-1-nitril (XIII) verlief die Umsetzung ganz entsprechend und ebenfalls in guter Ausbeute. Das bei der Destillation erhaltene flüssige 1-Cyanoaethyl-1-cyan-isochroman (XX) kristallisierte aber nach einiger Zeit durch. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aethanol erhielt ich farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 63-64° C.



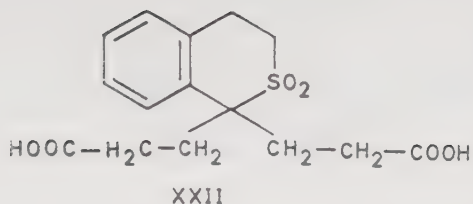
Isothiochroman-S-dioxid (IV) ergab mit zwei Molen Acrylnitril 1,1-Bis-cyano-aethyl-isothiochroman-S-dioxid (XXI). Die Substanz kristallisierte beim Eindampfen des Lösungsmittels sofort aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform zeigten die farblosen Kristalle einen Schmelzpunkt von 173-175° C. Es war nicht möglich, ein Mono-cyanaethyl-Produkt zu isolieren. Bei Zugabe von einem

Mol Acrylnitril bildete sich gleichfalls XXI in selbstverständlich geringerer Ausbeute neben unverändertem Isothiochroman-S-dioxid.



Verseifung der Dinitrile XIX, XX und XXI zu den entsprechenden Dicarbonsäuren und Darstellung einiger Dicarbonsäureester.

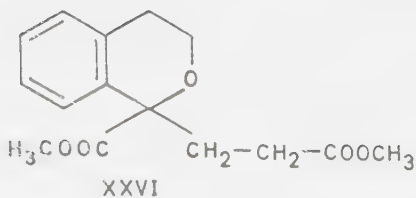
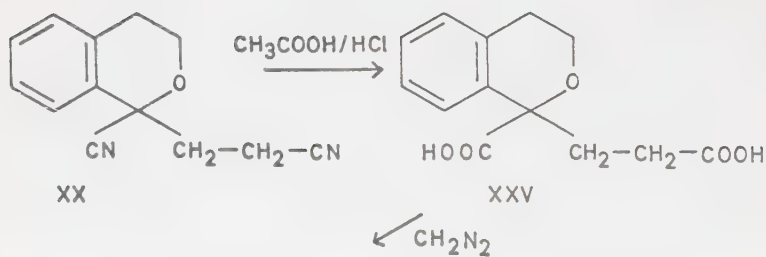
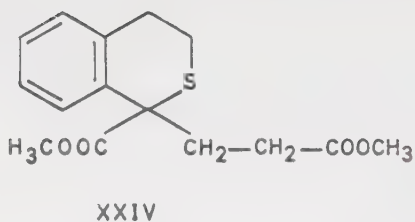
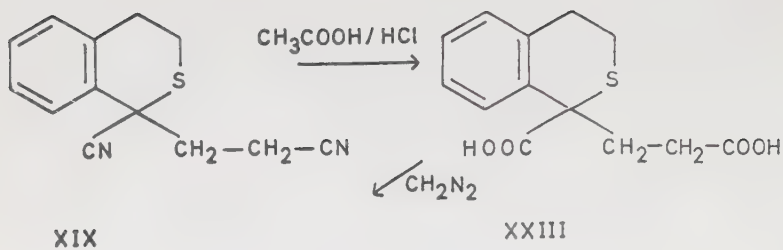
Die eben beschriebenen Dinitrile sollten nun noch weiter umgewandelt werden. Zunächst verseifte ich die beiden Nitrilgruppen in der Sulfonylverbindung XXI mit einer Mischung aus Eisessig und konzentrierter Salzsäure und erhielt glatt und in befriedigender Ausbeute die Dicarbonsäure XXII.



1-Cyanaethyl-1-cyan-isothiochroman (XIX) und 1-Cyanaethyl-1-cyan-isochroman (XX) ergaben erst nach längerem Erhitzen mit dem Gemisch von Eisessig/konz. Salzsäure befriedigende Ausbeuten. Die schwere Verseifbarkeit kann vielleicht damit erklärt werden, daß Nitrilgruppen an quartären C-Atomen, ähnlich wie die analogen Carbonsäureester, nur durch drastische Maßnahmen zu verseifen sind.

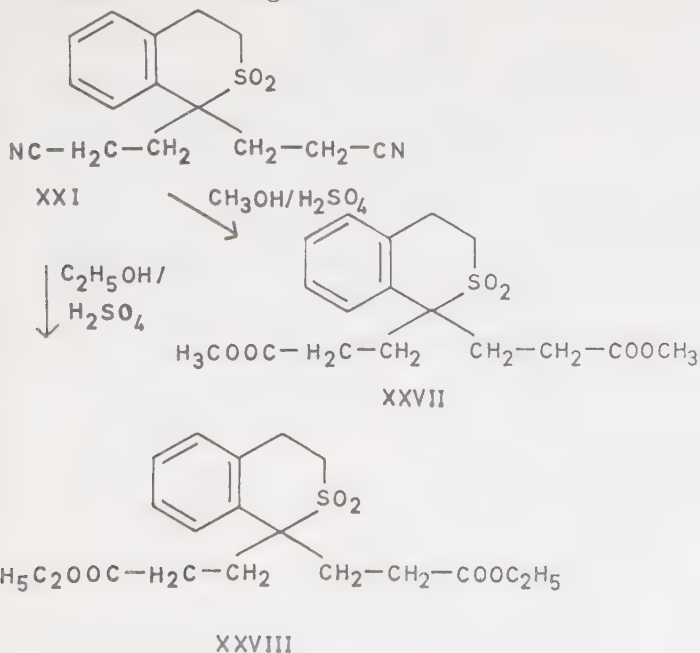
R.M.ANKER, A.H.COOK und I.M.HEILBRON²¹⁾ beschrieben die Verseifung von N-(p-Methoxyphenyl)-4-phenyl-4-cyan-piperidin zur entsprechenden Carbonsäure, indem sie das Nitril 15-16 Stunden mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure erhitzen. Meine Versuche, mit dieser Methode eventuell die Ausbeute an Dicarbonsäure zu erhöhen, schlugen fehl, weil meine Substanzen sich unter diesen Bedingungen zersetzten.

1-(Carboxy-äthyl)-1-carboxy-isothiochroman (XXIII) und 1-(Carboxy-äthyl)-1-carboxy-isochroman (XXIV) konnten mit Diazomethan glatt in die Dimethylester überführt werden. XXIV fiel in Form farbloser Kristalle an, XXIII wurde als wasserklares Öl erhalten.



Ist die dem Nitril entsprechende Carbonsäure gegen Erwärmen und gegen Säuren beständig, so kann man in einem Arbeitsgang vom Nitril dadurch zum Säureester gelangen, daß man das Nitril längere Zeit mit alkoholischer Salzsäure oder Schwefelsäure kocht. R.ADAMS und A.F.THAL²²⁾ beschreiben z.B. die Darstellung von Phenylessigester aus Benzylcyanid, Alkohol und konzentrierter Schwefelsäure durch 6-7 stündiges Kochen.

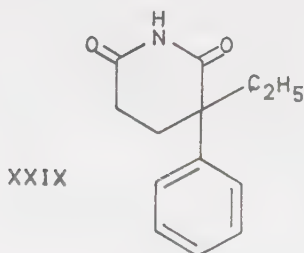
Ich konnte diese Arbeitsweise mit Erfolg auf 1,1-Bis-cyanoethyl-isothiochroman-S-dioxid (XXI) anwenden. Die Verbindung wurde in einer Mischung aus gleichen Teilen des entsprechenden Alkohols und konzentrierter Schwefelsäure acht Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die beiden Dicarbonsäureester XXVII und XXVIII waren gut kristallisierende Verbindungen.



Versuche zur Darstellung von Dicarbonsäureimiden.

Weiter versuchte ich 1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isothiochroman (XXIII), 1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isochroman (XXV) und 1,1-Bis-(carboxy-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid (XXII) mit Ammoniak zu cyclischen Dicarbonsäureimiden umzusetzen.

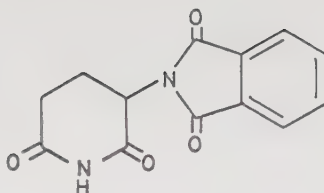
Es wurden in neuerer Zeit verschiedene cyclische Dicarbonsäureimide beschrieben, die wirkungsvolle Arzneimittel darstellen. Als gute Sedativa und Hypnotica erwiesen sich substituierte Glutarimide, so z.B. das Doriden (XXIX).



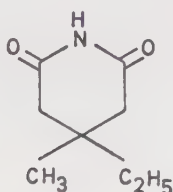
Es wurde zuerst von E.TAGMANN, E.SURY und K.HOFFMANN²³⁾ beschrieben. Die Substanz wird im Organismus rasch abgebaut und ausgeschieden. Sie kann als "Einschlafmittel" benutzt werden und findet auch als Sedativum Verwendung. Auch Contergan (XXX) gehört in diese Reihe, das wegen verschiedener schwerwiegender Nebenwirkungen 1961 aus dem Handel gezogen wurde.

23) Helv.chim.Acta 35, 1541 (1952)

XXX

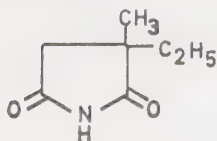


Im Gegensatz zu den eben beschriebenen Substanzen ist der Glutarimidabkömmling Bemegrid (XXXI) ein wirksames Gegenmittel bei Barbiturat-Vergiftungen.

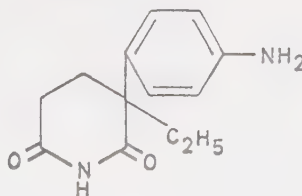


XXXI

Es wird auch von Dicarbonsäureimiden berichtet, die als Antikonvulsiva gute Erfolge zeigten²⁴⁾. Als Spezifikum bei der Behandlung der Petit-mal-Anfälle wurde das Suxinutin (XXXII) eingeführt. Als Antikonvulsivum für die meisten Formen der Epilepsie ist das aus der Reihe der Glutarimide stammende Elipten (XXXIII).



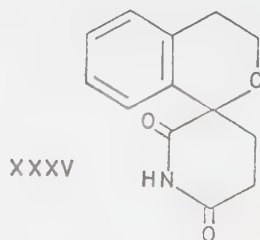
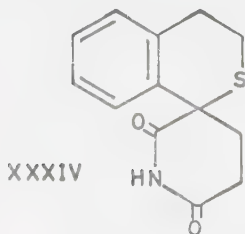
XXXII



XXXIII

24) W.Künz, Neue Arzneimittel in Arzneimittelforschung 3, 383 (1961) Birkhäuser Verlag Basel u. Stuttgart

S.S.G.SIRCAR²⁵⁾ stellte Glutarimid und substituierte Glutarimide dar, indem er die trockenen Ammoniumsalze der entsprechenden Dicarbonsäure aus einer Retorte destillierte. C.A.MILLER und L.M.LONG²⁶⁾ stellten substituierte Phenylsuccinimide auf zwei Wegen dar. Einmal wurde die Säure mit primärem Amin erhitzt, zum anderen wurde das Säureanhydrid in Äther gelöst und Ammoniak eingeleitet. Bei den Dicarbonsäuren XXIII und XXV verfuhr ich entsprechend einer Vorschrift von R.E.BUCKLES und W.J.PROBST²⁷⁾. Die Lösung der Dicarbonsäure in 25-prozentigem wäßrigen Ammoniak wurde langsam im Ölbad erhitzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches stieg allmählich bis auf 180° C. Als die NH₃-Entwicklung aufhörte, wurde abgekühlt und der Rückstand aufgearbeitet. Ich erhielt so die cyclischen Imide des 1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isothiochroman (XXXIV) und des 1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isochroman (XXXV) als farblose, kristalline Substanzen. In der pharmakologischen Prüfung zeigten beide Verbindungen keine bemerkenswerte Wirkung.

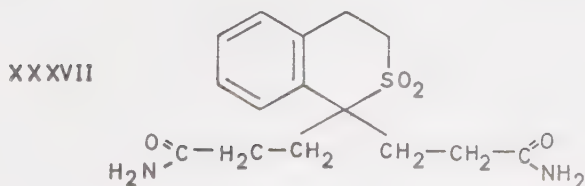
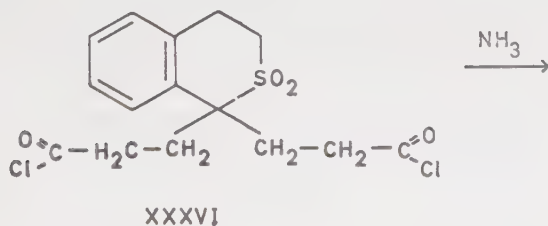


25) J.chem.Soc. (London) 1927, 600

26) J.Amer.chem.Soc. 73, 4898 (1951)

27) J.org.Chemistry 22, 1728 (1957)

Bei der Sulfondicarbonsäure (XXII) versagte diese Methode. Die Ausgangsverbindung wurde unverändert zurückerhalten. Ich versuchte nun nach C.A.MILLER und L.M.LONG²⁶⁾ über das Anhydrid das Dicarbonsäureimid herzustellen. Durch Kochen der Dicarbonsäure XXII mit Acetanhydrid trat nicht die erwartete Anhydridbildung ein, die Dicarbonsäure wurde zurückgewonnen. Es wurde noch versucht, das Anhydrid durch Erhitzen mit Thionylchlorid²⁸⁾ zu erhalten, wobei aber nur das Dicarbonsäurechlorid XXXVI isoliert werden konnte. Es stellte ein grünbraunes Öl dar, das sowohl im Wasserstrahl- als auch im Ölpumpen-vakuum nicht unzersetzt zu destillieren war. Daher wurde es durch Umwandlung in das gut kristallisierende Diamid (XXXVII) identifiziert.

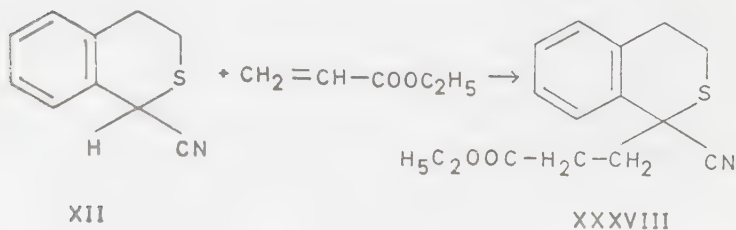


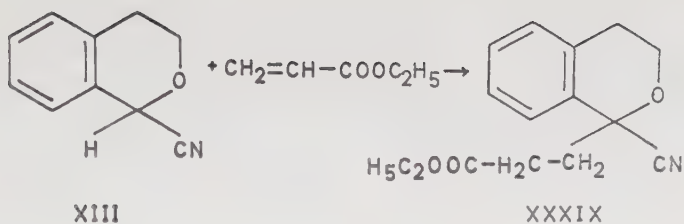
28) L.McMaster u. F.F.Ahmann, J.Amer.chem.Soc.
50, 146 (1928)

Das Mißlingen der Imidbildung bei 1,1-Bis-(carboxy-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid (XXII) dürfte damit zu erklären sein, daß 8-gliedrige Ringe in ihrer Bildung wenig begünstigt sind.

Umsetzung von 1-Cyan-isothiochroman (XII) und 1-Cyan-isochroman (XIII) mit Acrylsäureaethylester.

Unter gleichen Bedingungen, wie bei den Umsetzungen mit Acrylnitril konnte ich die 1-Nitril-Derivate des Isothiochromans und des Isochromans mit Acrylsäureaethylester unter Zusatz von Triton B kondensieren. Ich erhielt so 1-(Aethylcarbonsäure-aethylester)-1-cyan-isothiochroman (XXXVIII) und 1-(Aethylcarbonsäure-aethylester)-1-cyan-isochroman (XXXIX) als farblose Öle. Die Ausbeuten waren geringer als bei den entsprechenden Umsetzungen mit Acrylnitril. Isothiochroman-S-dioxid (IV) setzte sich unter diesen Bedingungen nicht mit Acrylsäureaethylester um, ich gewann die Ausgangsprodukte quantitativ zurück.





Umsetzung von 1-Cyan-isothiochroman (XII), 1-Cyan-isochroman (XIII) und Isothiochroman-S-dioxid (IV) mit β -halogenierten, tertiären Aminen.

Eine weitere Möglichkeit der Substitution des "sauren" Wasserstoffatoms in den 1-Nitril-Derivaten des Isothiochromans (XII) und des Isochromans (XIII) sowie im Isothiochroman-S-dioxid (IV) ist die Reaktion mit β -halogenierten, tertiären Aminen.

B.UNTERHALT¹¹⁾ sowie R.PRIESNER²⁹⁾ beschrieben schon eine große Zahl Umsetzungen solcher Amine mit XII, XIII und IV. Auch sonst findet sich in der Literatur eine Fülle von Analogreaktionen, z.B. M.BOCKMÜHL und G.EHRHART¹²⁾, O.EISLEB³⁰⁾, M.M.KLENK und Mitarbeiter³¹⁾, K.ZIEGLER und H.OHLINGER³²⁾, V.BOEKELHEIDE und C.AINSWORTH³³⁾ und V.BOEKELHEIDE und I.WEINSTOCK³⁴⁾. Als basisches Kondensationsmittel wird Natriumamid, Natriumhydrid oder Phenyl-natrium angewendet. Ich konnte nach dieser Methode drei, m.W., bisher nicht beschriebene Verbindungen synthetisieren.

29) Inaugural-Diss. Marburg 1966

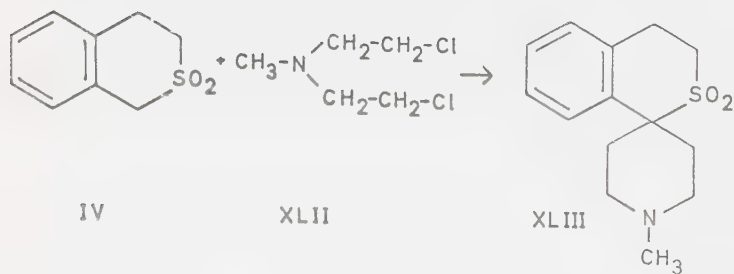
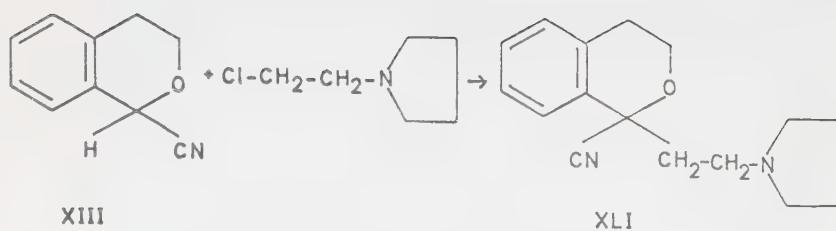
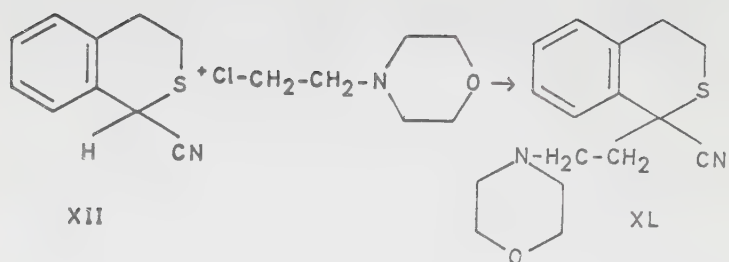
30) Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1438 (1941)

31) J.Amer.chem.Soc. 70, 3846 (1948)

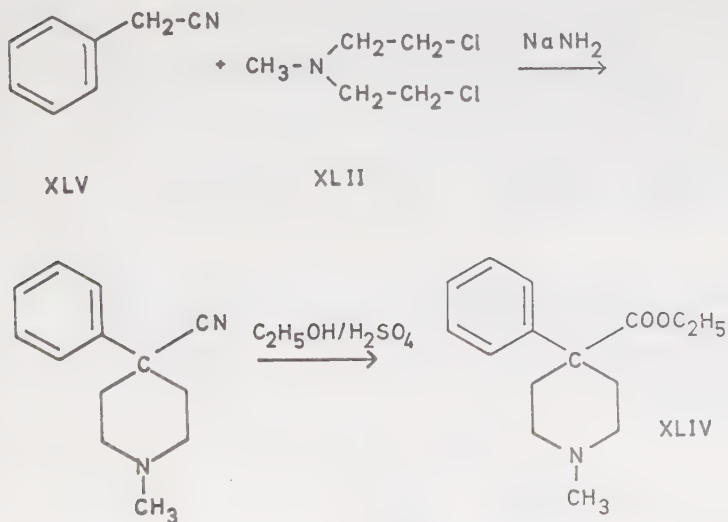
32) Liebigs Ann.Chem. 495, 84 (1932)

33) J.Amer.chem.Soc. 72, 2134 (1950)

34) J.Amer.chem.Soc. 74, 663 (1952)



Interesse verdient allein die zuletzt aufgeführte Umsetzung von Isothiochroman-S-dioxid (IV) mit N-Methylstickstofflost (XLII). Die entstandene Spiroverbindung (XLIII) zeigt nämlich Ähnlichkeit in der Struktur mit dem ärztlich äußerst wirksamen Dolantin (XLIV). Es wurde zuerst in Deutschland von O.EISLEB³⁰⁾ synthetisiert. Er ging dabei von Benzylcyanid (XLV) und N-Methylstickstofflost (XLII) aus, die er unter Zusatz von Natriumamid kondensierte. Die Nitrilgruppe wurde durch Verseifen mit $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ in die Carbaethoxygruppe überführt.



Dolantin hat analgetische und spasmolytische Eigenschaften. Die analgetische Wirkung liegt zwischen der des Kodeins und des Morphins. Die Suchtgefahr ist aber auch bei dieser Substanz leider recht groß. Die ausgezeichnete klinische Verwendbarkeit und leichte synthetische Zugänglichkeit dieser Verbindungsklasse führte zu einer

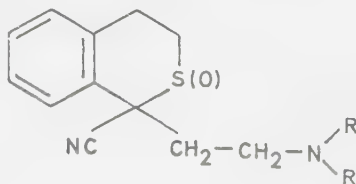
großen Anzahl von Abwandlungen des Grundmoleküls. Es wurden dabei folgende Änderungen der Wirkung bei Änderung der Struktur festgestellt³⁵⁾:

- 1) Substitution am 4-Phenylring reduziert im allgemeinen die Wirksamkeit. Eine Ausnahme ist das m-Hydroxy-Derivat (Bemidon, 1,5x so wirksam wie Dolantin).
- 2) Die Carbaethoxyfunktion erwies sich als wirksamer als die Methyl- oder höhere Alkylester.
- 3) Die Verschiebung der Phenyl- und (oder) der Carbaethoxygruppe aus der 4-Position verringert die Aktivität oder hebt sie ganz auf.
- 4) Die N-1-Methyl-gruppe scheint die optimale Gruppe in dieser Position zu sein. Wasserstoff oder andere niedere Alkylgruppen waren schwächer wirksam.

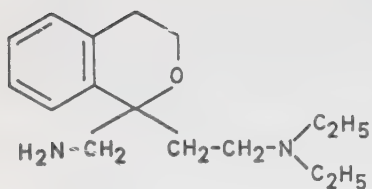
Das Ergebnis der pharmakologischen Prüfung der Substanz XLIII steht noch aus.

Reduktion der Nitrilgruppe zur primären Aminogruppe.

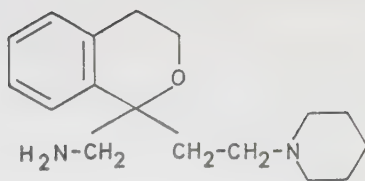
Es lag nun nahe, die β -aminoalkylierten Heterocyclen des Typs:



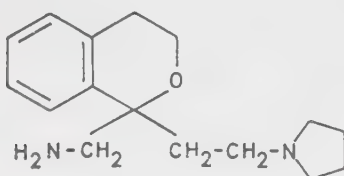
³⁵⁾ R.A.Hardy, Jr. u. M.G.Howell in G.d.Stevens, Analgetics, S.181, Academic Press, New York and London 1965



L

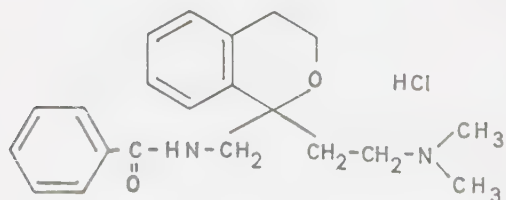


LI



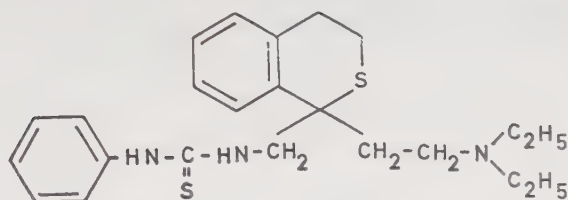
LII

Mit Benzoylchlorid, Phenylisocyanat oder Phenylsenföl trat Reaktion an der primären Aminogruppe ein und es bildete sich z.B. aus 1-Aminomethyl-1-dimethyl-amino-aethyl-isochroman (XLIX) und Benzoylchlorid in Benzol die Substanz LIII, die kristallin als Hydrochlorid anfiel.



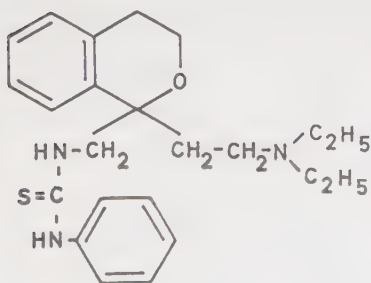
LIII

Mit Phenylsenföl erhielt ich aus 1-Aminomethyl-1-diaethyl-amino-aethyl-isochroman (L) das Phenylthioharnstoffderivat LIV.

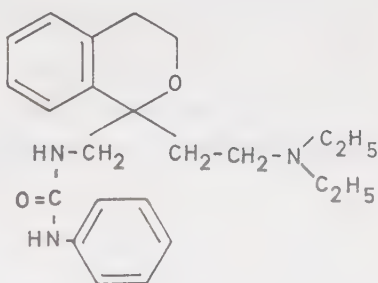


LIV

Von 1-Aminomethyl-1-diaethyl-amino-aethyl-isochroman (L) wurde ein Phenylthioharnstoffderivat LV und ein Phenylharnstoffderivat LVI dargestellt.



LV

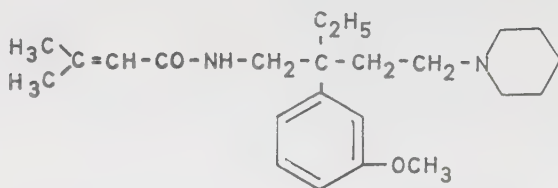


LVI

Als Ausgangsverbindungen schienen diese primären Amine auch insofern von Interesse, als K.SCHMITT und E.LINDNER³⁶⁾ gezeigt haben, daß Amide der β -Methyl-crotonsäure mit 2,2-disubstituierten-1-Amino-4-tertiär-amino-butanen

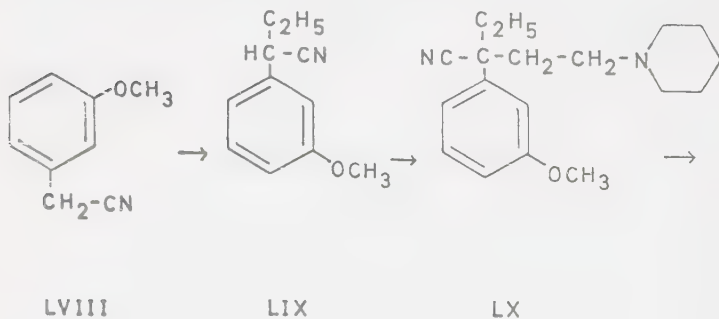
³⁶⁾ Arch.Pharmaz. 295, 744 (1962)

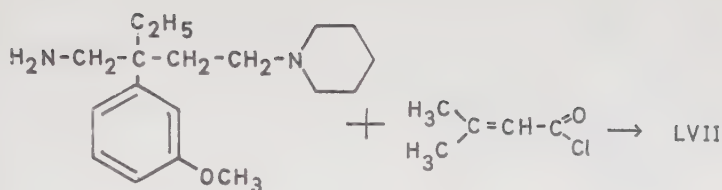
(LVII) durch bemerkenswerte analgetische Eigenschaften ausgezeichnet sind.



LVII

Die Ausgangssubstanz ist m-Methoxy-benzylcyanid (LVIII), aus der man durch Äthylierung in α -Stellung das 2-(m-Methoxy-phenyl)-butyronitril erhält (LVIX). Durch Umsetzung mit Natriumamid und β -Piperidino-äthylchlorid erhält man 2-Äthyl-2-(m-methoxy-phenyl)-4-piperidino-butyronitril (LX). Die Nitrilgruppe wird katalytisch hydriert und das Diamin (LXI) mit einem Säurechlorid, z.B. β -Methyl-crotonsäurechlorid (LXII), umgesetzt. Verbindung LVII fällt kristallin als Hydrochlorid an.





LXI

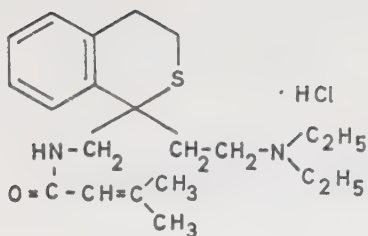
LXII

Die Autoren fanden, daß für die analgetische Wirkung die Doppelbindung in α,β -Stellung, wie sie in der β -Methyl-crotonsäure vorliegt, wichtig ist. Weiter ist die analgetische Wirksamkeit sehr von der Alkoxygruppe in der m-Stellung des Phenylrestes abhängig.

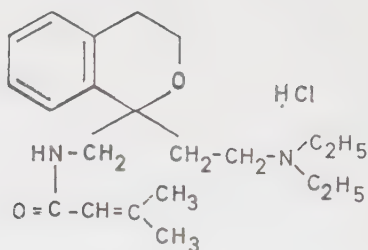
Die von mir gewonnenen primär-tertiären Diamine boten sich infolgedessen zur Umsetzung mit β -Methyl-crotonsäure an. Ich setzte 1-Diaethyl-amino-aethyl-1-amino-methyl-isothiochroman (XLVIII), 1-Diaethyl-amino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman (L) und 1-Pyrrolidino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman (LII) mit β -Methyl-crotonsäure-chlorid³⁷⁾³⁸⁾ um und erhielt beim Arbeiten in Benzol kristalline Reaktionsprodukte, die als Hydrochloride anfielen. Die Reaktionsprodukte waren alle etwas hygroskopisch.

37) K.v.Auwers, Liebigs Ann.Chem. 421, 41 (1920)

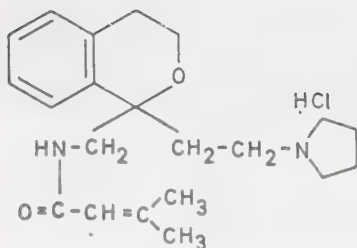
38) H.Staudinger u. E.Ott, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 1636 (1911)



LXIII



LXIV



LXV

Bei der pharmakologischen Prüfung der Substanzen LXIII und LXIV zeigte das Isochromanderivat keine Wirksamkeit, das Isothiochromanderivat hatte dagegen muskelrelaxierende Wirkung.

Weiterhin wurde nun versucht, auch 1-Cyano-1-cyano-aethyl-isothiochroman (XIX), 1-Cyano-1-cyano-aethyl-isochroman (XX) und 1,1-Bis-cyano-aethyl-isothiochroman-S-dioxid (XXI) zu den entsprechenden Diaminen zu reduzieren.

Ich arbeitete zunächst, wie bei den oben beschriebenen Reduktionen, in Äther mit Lithiumalanat. Schon beim Zutropfen des Dinitrils entstanden unlösliche Zwischenprodukte. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich zähviskose Öle von üblem Geruch, die weder zu destillieren waren, noch ein kristallines Hydrochlorid oder Perchlorat bildeten. Ich wechselte das Lösungsmittel und arbeitete in trockenem Tetrahydrofuran. Jetzt fand zwar keine Abscheidung unlöslicher Zwischenprodukte statt, aber es entstanden wieder nur nicht zu identifizierende, zähe Produkte. W.SCHNEIDER, R.MENZEL und J.HOYER³⁹⁾ benutzten bei der Reduktion von Nitrilen Lithiumalanat/Aluminiumchlorid. Hier beobachteten sie keine Ausfällung von intermediär gebildeten Komplexverbindungen. Auch diese Methode führte bei meinen Substanzen zu keinem Erfolg. Ich versuchte nun die Dinitrile katalytisch zu hydrieren. Es wurde in Acetanhydrid⁴⁰⁾ gearbeitet, um die gebildeten Amine als Amide abzufangen und der weiteren Umsetzung so zu entziehen. Als Katalysatoren verwendete ich Platin auf Aktivkohle (10%Pt) sowie Palladium auf Aktivkohle (10%Pd) und arbeitete in einer Hydrierapparatur mit Schüttelente⁴¹⁾. Es wurde keine Aufnahme von Wasserstoff festgestellt. Da ich von den Diamiden durch Reduktion zu den gleichen Verbindungen kommen mußte, ver-

39) Pharmazie 20, 281 (1965)

40) W.H.Carothers u. Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 47, 3051 (1925); ebd. 49, 2912 (1927)

41) F.Zymalkowski, Katalytische Hydrierung, S.8, Enke Verlag Stuttgart (1965)

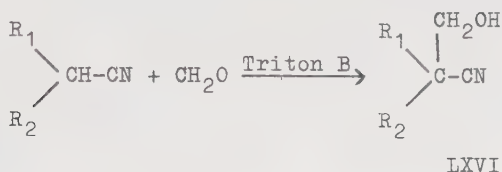
suchte ich diese zunächst herzustellen. Ich ging von den Dinitrilen des Isothiochromans (XIX) und des Isochromans (XX) aus und versuchte durch teilweise Verseifung mit kalter Schwefelsäure zu den Diamiden zu kommen. Es war aber keine Umsetzung wahrzunehmen. Diese Bedingungen waren anscheinend zu milde; die unterschiedliche Bindung der beiden Nitrilgruppen dürfte auch verschiedene Verseifungszeiten bedingen. Ich versuchte nun von 1-(Carboxy-äthyl)-1-carboxy-isothiochroman (XXIII) und 1-(Carboxy-äthyl)-1-carboxy-isochroman (XXV) ausgehend über die Dicarbonsäurechloride durch Umsetzung mit Ammoniak zu den Diamiden zu kommen, wie ich es bei dem Sulfonderivat XXXVII beschrieben habe. Als Chlorierungsmittel benutzte ich PCl_3 , PCl_5 und Thionylchlorid. Die rohen Chlorprodukte wurden mit wäßrigem Ammoniak zur Reaktion gebracht. In jeden Fall erhielt ich nur braune, flockige Massen, deren Aufarbeitung mir nicht gelang. Die Reduktion des Sulfondiamids XXXVII mit Lithiumalanat führte gleichfalls nur zu unangenehm riechenden Harzen, die nicht weiter zu identifizieren waren, so daß dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde.

Umsetzung von 1-Cyan-isothiochroman (XII) und 1-Cyan-isochroman (XIII) mit Formaldehyd und weitere Umwandlung der Reaktionsprodukte.

M.AVRAMOFF und Y.SPRINZAK⁴²⁾ beschreiben eine neue Synthese für β -Hydroxypropionitrile, die auch auf meine

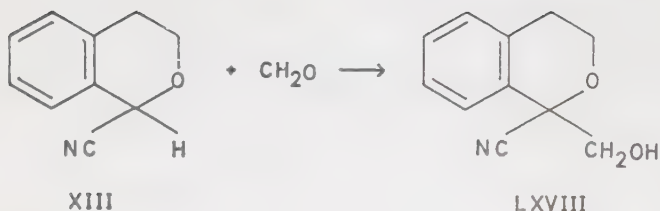
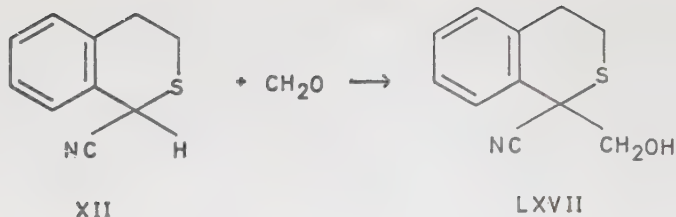
42) J.org.Chemistry 26, 1284 (1961)

Verbindungen anwendbar sein konnte. Sie gingen von Acetonitril-derivaten aus, einschließlich Diaryl-acetonitrilen und Aryl-arylmethyl-acetonitrilen. Wenn diese Verbindungen in Pyridin mit Paraformaldehyd in Gegenwart von Triton B umgesetzt wurden, so erhielt man α, α -disubstituierte β -Hydroxypropionitrile (LXVI).



Die Autoren fanden, daß die Anwesenheit einer Arylgruppe in α -Stellung wesentlich für das Gelingen der Umsetzung ist. Ich setzte 1-Cyan-isothiochroman (XII) sowie 1-Cyan-isochroman (XIII) in trockenem Pyridin mit Paraformaldehyd unter Zusatz von Triton B um. Es war hierbei nicht erforderlich unter Stickstoff zu arbeiten, auch benötigte ich nicht die von Y. SPRINZAK⁴³⁾ gegebene Vorschrift einer Triton B-Lösung in Pyridin. Ich konnte sofort die 40-prozentige methanolische Triton B -Lösung verwenden. Ich erhielt so 1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isothiochroman (LXVII) und 1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isochroman (LXVIII) als farblose, zähflüssige Öle, die im Feinvakuum destilliert werden können.

43) J. Amer. chem. Soc. 80, 5449 (1958)



Von den Verbindungen LXVII und LXVIII wurden IR-Spektren aufgenommen (Abb.1, Abb.2). Die -OH Banden sind bei 3500 cm^{-1} ($2,9\text{ }\mu$) bei beiden Verbindungen gut zu sehen. Die Nitrilbande fehlt bei LXVIII und ist nur bei LXVII im Bereich von 2250 cm^{-1} ($4,45\text{ }\mu$) nachweisbar. Diese Eigenart der Nitrilbande stellte B.UNTERHALT¹¹⁾ schon bei 1-Cyanisothiochroman (XII) und 1-Cyanisochroman (XIII) fest. Nach L.J.BELLAMY⁴⁴⁾ verschwindet die Valenzschwingung der Nitrilbande im Spektrum, sobald das Molekül Sauerstoff enthält. Die gleichen Angaben finden sich bei C.N.R.RAO⁴⁵⁾.

44) The Infra-red Spectra of Complex Molecules, Methuen & Co., London 1962

45) Chemical Applications of Infrared Spectroscopy, Academic Press, New York and London 1963

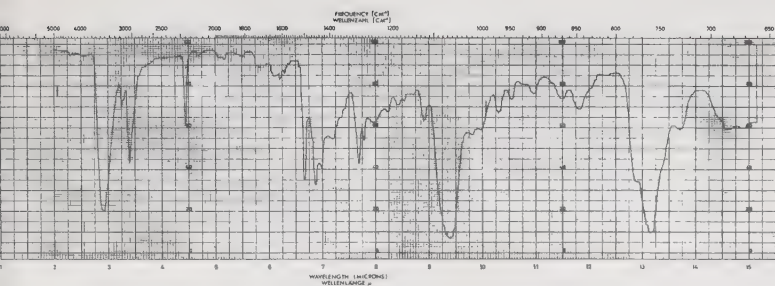


Abb. 1

IR-Spektrum von 1-Cyan-1-hydroxymethyl-isothiochroman
(LXVII) (Film)

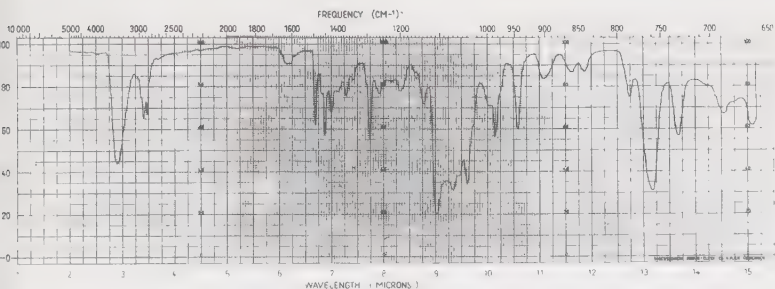
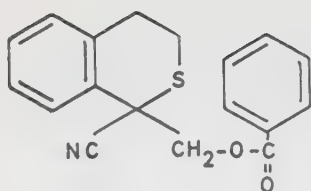


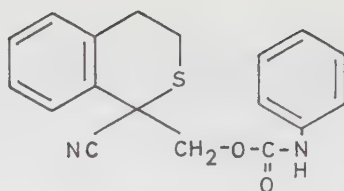
Abb. 2

IR-Spektrum von 1-Cyan-1-hydroxymethyl-isochroman
(LXVIII) (Film)

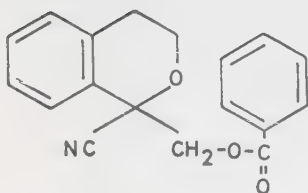
Durch Umsetzung mit Benzoylchlorid und Phenylisocyanat kam ich zu den gut kristallisierenden Derivaten 1-Benzoyloxymethyl-1-cyan-isothiochroman (LXIX), 1-Phenylcarbamoyloxymethyl-1-cyan-isothiochroman (LXX) und den beiden entsprechenden Derivaten des Isochromans LXXI und LXXII.



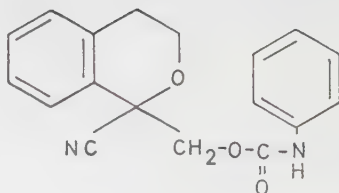
LXIX



LXX



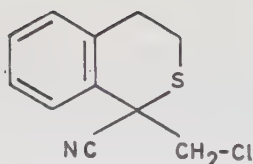
LXXI



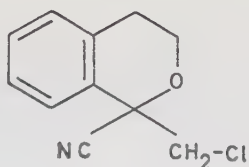
LXXII

Eine Umsetzung der Hydroxymethylverbindungen LXVII und LXVIII mit sekundären Aminen zu Mannichbasen unter Wasser-
austritt war nicht zu erreichen, ein Verhalten, das sich
vielleicht damit erklären läßt, daß bei diesen Molekülen
die sterische Hinderung eine Umsetzung unmöglich macht.

Die Hydroxymethylderivate des 1-Cyan-isothiochromans LXVII
und des 1-Cyan-isochromans LXVIII wurden mit Thionylchlorid
in Chloroform in 1-Chlormethyl-1-cyan-isothiochroman
(LXXIII) und 1-Chlormethyl-1-cyan-isochroman (LXXIV) über-
führt. LXXIII ist ein Öl, LXXIV stellt eine gut kristalli-
sierende Substanz dar.



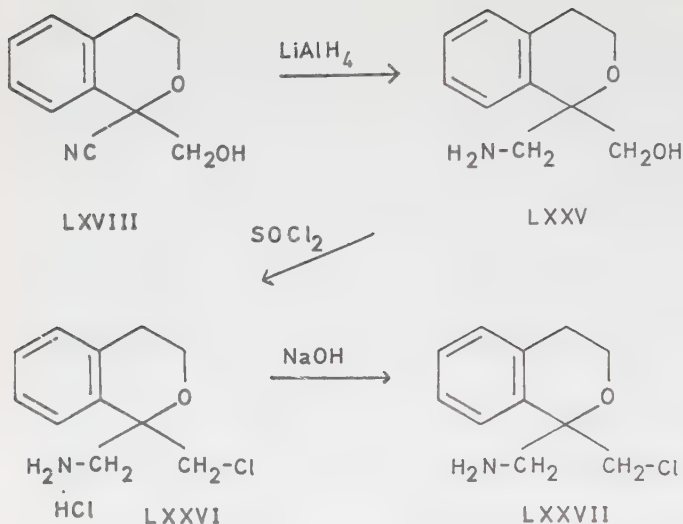
LXXIII



LXXIV

Auch diese Verbindungen reagierten nicht mit sekundären Aminen zu Mannichbasen, ebenfalls wohl aus sterischen Gründen. Bei Verbindung LXXIV kommt noch hinzu, daß sie als β -halogener Äther sowieso relativ reaktionsträge ist. Durch Kochen mit konzentrierter Natronlauge wurde LXXIV nicht hydrolysiert. Das Isothiochromanderivat LXXIII spaltete unter diesen Bedingungen Chlorid ab und ging in die Hydroxymethylverbindung LXVII über.

1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isochroman (LXVIII) konnte mit Lithiumalanat in Äther zum primären Amin LXXV reduziert werden. Mit Thionylchlorid erhielt ich die Chlormethylverbindung LXXVI als Hydrochlorid. Mit Alkali konnte hieraus die ebenfalls kristalline Base LXXVII gewonnen werden.



Die Reduktionsversuche des Schwefelanalogs mißlingen. Die Verbindung zersetzte sich anscheinend. Es trat ein unangenehmer Mercaptangeruch auf und es konnten nur rote Schmierer isoliert werden.

Das IR-Spektrum des Aminoalkohols LXXV (Abb.3) zeigt zwischen 3400 und 3200 cm⁻¹ (2,95-3,2 μ) zwei Banden, die der primären Aminogruppe zugeordnet werden können⁴³⁾⁴⁴⁾. Die OH-Bande ist nicht mehr klar zu erkennen. Bei 3400 cm⁻¹ (2,95 μ) ist nur eine kleine Schulter zu sehen. Das mag daran liegen, daß in diesem Bereich sich die OH und NH Schwingungen überlappen⁴³⁾.

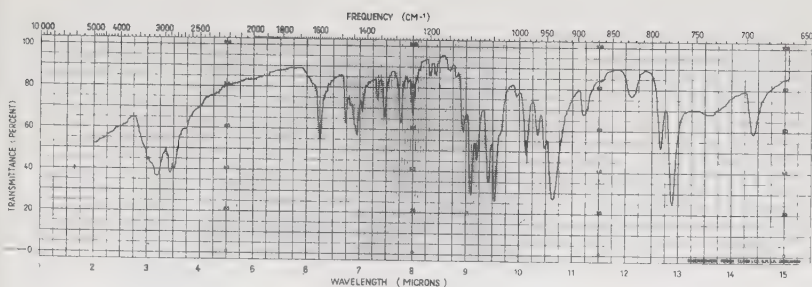


Abb. 3

IR-Spektrum von 1-Amino-methyl-1-hydroxymethyl-
isochroman (LXXV) (in KBr)

Nun versuchte ich 1-(Amino-methyl)-1-(hydroxy-methyl)-
isochroman (LXXV) mit Formaldehyd zu einem 1,3-Tetrahydro-
oxazin zu kondensieren. Dazu dienen hauptsächlich zwei
Methoden⁴⁶⁾:

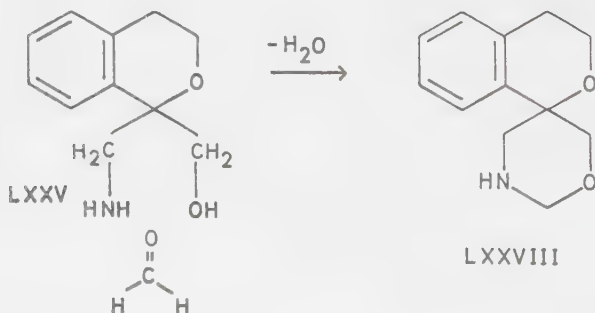
1. Man vermischt einen β -Aminoalkohol mit einem Aldehyd
und scheidet das Oxazin durch Aussalzen aus der wäßrigen
Lösung ab.

2. Man arbeitet in Benzol oder Toluol und entfernt das
entstehende Wasser am Wasserabscheider.

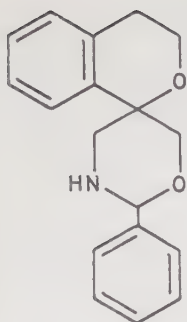
Ich führte die Umsetzung in Benzol durch, und zwar sowohl
mit Formaldehydlösung als auch mit Paraformaldehyd. In
beiden Fällen erhielt ich eine kristalline Substanz,
deren Analyse auf das Oxazin LXXVIII hindeutete. Aber
Oxazine spalten im Sauren und Alkalischen leicht wieder
in die Ausgangskomponenten zurück und bei meiner Ver-
bindung erwies sich der Nachweis von Formaldehyd zunächst

46) N.H.Cromwell in R.C.Elderfield, "Heterocyclic
Compounds", 6, 541; J.Wiley & Sons, New York, N.Y., 1957

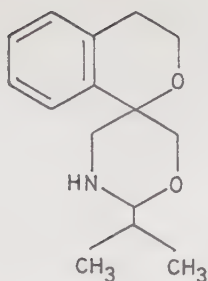
als schwierig. In konzentrierter Schwefelsäure färbte sich die Substanz dunkelbraun, so daß eine eventuelle Farbreaktion mit Chromotropsäure nicht mehr festzustellen war. Ich hydrolysierte nun zunächst mit 50-prozentiger Natronlauge, indem ich etwas Substanz mit einigen Tropfen Natronlauge eine halbe Stunde im Wasserbad erwärmte. Unter guter Kühlung wurde dann konzentrierte Schwefelsäure im Überschuß zugegeben. Mit Chromotropsäure trat beim Erwärmen die für Formaldehyd typische Violettfärbung auf. Die Hydrolyse im Säuren gelang auch, wenn ich zunächst die Verbindung mit verdünnter Schwefelsäure längere Zeit behandelte und dann erst konzentrierte Schwefelsäure und Chromotropsäure zugab.



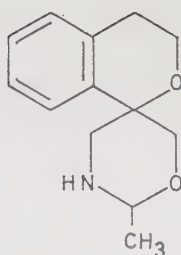
Auch Benzaldehyd konnte in analoger Weise zu dem Oxazin LXXIX mit dem Aminoalkohol LXXV kondensiert werden.



LXXIX



LXXX



LXXXI

Mit Isobutyraldehyd und Acetaldehyd setzte sich der Aminoalkohol LXXV zu den Verbindungen LXXX und LXXXI um. Die beiden zuletzt beschriebenen Verbindungen fielen, im Gegensatz zu den kristallinen Substanzen LXXVIII und LXXIX, als sehr zähflüssige Öle an.

Zusammenfassung.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß 1-Cyan-isothiochroman (XII), Isothiochroman-S-dioxid (IV) und 1-Cyan-isochroman (XIII) als CH-acide Verbindungen nach bekannten Methoden in C-substituierte Derivate überführt werden können, die sich in verschiedener Weise weiter umwandeln ließen. Durch Reduktion der Nitrilgruppe zur primären Aminogruppe wurde die Möglichkeit zur Herstellung vieler Derivate geschaffen. Es wurden dabei z.T. Verbindungen erhalten, die in ihrer Struktur Ähnlichkeit mit pharmakologisch bedeutsamen Verbindungen zeigen.

Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils

Seite

1-Cyanoaethyl-1-cyan-isothiochroman (XIX)	55
1-Cyanoaethyl-1-cyan-isochroman (XX)	56
1,1-Bis-cyanoaethyl-isothiochroman-S-dioxid (XXI)	58
1,1-Bis-(carboxy-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid (XXII)	59
1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isothiochroman(XXIII)	60
1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isothiochroman-dimethylester (XXIV)	61
1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isochroman (XXV)	62
1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isochroman-dimethylester (XXVI)	63
1,1-Bis-(carboxy-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid-dimethylester (XXVII)	64
1,1-Bis-(carboxy-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid-diaethylester (XXVIII)	65
1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isothiochroman-imid (XXXIV)	66
1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isochroman-imid (XXXV)	67
1,1-Bis-(aethyl-carbonsäurechlorid)-isothiochroman-S-dioxid (XXXVI)	68
1,1-Bis-(carbamoyl-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid (XXXVII)	69
1-(Aethyl-carbonsäure-aethylester)-1-cyan-isothiochroman (XXXVIII)	70

1-(Aethyl-carbonsäure-aethylester)-1-cyan- isochroman (XXXIX)	71
1-Morpholino-aethyl-1-cyan-isothiochroman (XL)	72
1-Pyrrolidino-aethyl-1-cyan-isochroman (XLI)	74
Isothiochroman-S-dioxid-(1.4')-spiro-N-methyl- piperidin (XLIII)	75
1-Morpholino-aethyl-1-amino-methyl- isothiochroman (XLVI)	76
1-Piperidino-aethyl-1-amino-methyl- isothiochroman (XLVII)	78
1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl- isothiochroman (XLVIII)	79
1-Dimethylamino-aethyl-1-amino-methyl- isochroman (XLIX)	80
1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl- isochroman (L)	82
1-Piperidino-aethyl-1-amino-methyl- isochroman (LI)	83
1-Pyrrolidino-aethyl-1-amino-methyl- isochroman (LII)	84
1-Dimethylamino-aethyl-1-benzamido-methyl- isochroman-hydrochlorid (LIII)	85
1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl- isothiochroman-phenylthioharnstoff (LIV)	86
1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl- isochroman-phenylthioharnstoff (LV)	87
1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl- isochroman-phenylharnstoff (LVI)	88
1-(Diaethylamino-aethyl)-1-(dimethylacrylamido- methyl)-isothiochroman-hydrochlorid (LXIII)	89

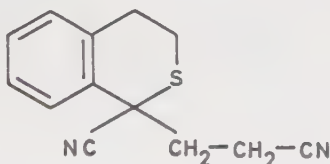
1-(Diaethylamino-aethyl)-1-(dimethylacrylamido-methyl)-isochroman-hydrochlorid (LXIV)	90
1-(Pyrrolidino-aethyl)-1-(dimethylacrylamido-methyl)-isochroman-hydrochlorid (LXV)	92
1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isothiochroman (LXVII)	93
1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isochroman (LXVIII)	94
1-Benzoyl-oxymethyl-1-cyan-isothiochroman (LXIX)	95
1-Phenylcarbamoyl-oxymethyl-1-cyan-isothiochroman (LXX)	97
1-Benzoyl-oxymethyl-1-cyan-isochroman (LXXI)	98
1-Phenylcarbamoyl-oxymethyl-1-cyan-isochroman (LXXII)	99
1-Chlormethyl-1-cyan-isothiochroman (LXXIII)	100
1-Chlormethyl-1-cyan-isochroman (LXXIV)	101
1-(Hydroxy-methyl)-1-(amino-methyl)-isochroman (LXXV)	102
1-Chlormethyl-1-(amino-methyl)-isochroman-hydrochlorid (LXXVI)	104
1-Chlormethyl-1-(amino-methyl)-isochroman (LXXVII)	105
Benzo(d)-1.8-dioxa-10-aza-spiro(5.5)-undecan (LXXVIII)	106
Benzo(d)-1.8-dioxa-9-phenyl-10-aza-spiro(5.5)-undecan (LXXIX)	108
Benzo(d)-1.8-dioxa-9-isopropyl-10-aza-spiro(5.5)-undecan (LXXX)	109
Benzo(d)-1.8-dioxa-9-methyl-10-aza-spiro(5.5)-undecan (LXXXI)	110

Allgemeine Angaben

Die Schmelzpunkte wurden unkorrigiert mit einem Linström-Apparat bestimmt.

Die Infrarotspektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer Modell 221 aufgenommen.

1-Cyanoethyl-1-cyan-isothiochroman (XIX)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und KPG-Rührer wurden 3,5 g (0,02 Mol.) 1-Cyanoisothiochroman (XII) in 50 ml trockenem Benzol gelöst.

Unter Rühren wurde 1 ml Triton B als 40-prozentige, methanolische Lösung dazu gegeben. Die Mischung färbte sich dunkel. Jetzt wurden langsam 2,1 g (0,04 Mol.) frisch destilliertes Acrylnitril in 20 ml trockenem Benzol zugetropft. Das Gemisch erwärmte sich. Es wurde noch eine Stunde bei 80° C weitergerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2n-Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein braunes Öl zurück, das an der Ölpumpe

destilliert werden konnte. Bei einer Silikonbadtemperatur von $175-180^{\circ}\text{C}$ und 0,2 Torr ging ein schwach gelb gefärbtes, zähes Öl über.

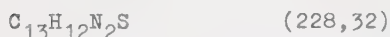
$$n_D^{20} \quad 1,5839$$

Ausbeute: 2,8 g (61 % d.Th.)

2,631 mg Substanz: 6,565 mg CO_2 und 1,227 mg H_2O

6,169 mg Substanz: 0,667 ml N_2 bei $25,2^{\circ}\text{C}$ und 736 Torr

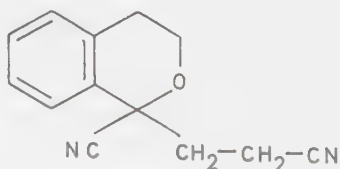
12,27 mg Substanz: 5,35 ml 0,01 n $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung



Ber.: C 68,39 H 5,30 N 12,27 S 14,04

Gef.: C 68,10 H 5,22 N 11,99 S 13,98

1-Cyanoethyl-1-cyan-isochroman (XX)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 3,2 g (0,02 Mol.) 1-Cyanisochroman (XIII) in 50 ml trockenem Benzol gelöst und 2 ml Triton B -Lösung zugegeben. Dazu wurde langsam

2,1 g (0,04 Mol.) frisch destilliertes Acrylnitril in 10 ml Benzol getropft. Die gelbe Lösung erwärmte sich und wurde trübe. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde bei 80° C gerührt. Nach dem Abkühlen des Gemisches wurde mit 2n-Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer abgesaugt. Das zurückbleibende braune Öl wurde durch Destillation im Feinvakuum gereinigt. Bei 0,1 Torr und einer Silikonbadtemperatur von 120-125° C ging die Substanz als farbloses Öl über.

n_D^{20} 1,5392

Ausbeute: 2,1 g (49 % d.Th.)

Nach einiger Zeit kristallisierte das Öl durch. Es wurden farblose Kristalle erhalten, die aus Methanol umkristallisiert werden konnten, Schmelzpunkt 63-64° C.

3,010 mg Substanz: 8,098 mg CO₂ und 1,520 mg H₂O

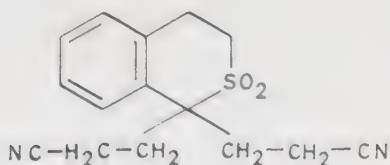
4,407 mg Substanz: 0,527 ml N₂ bei 29,0° C und 730,5 Torr

C₁₃H₁₂N₂O (212,25)

Ber.: C 73,56 H 5,70 N 13,20

Gef.: C 73,42 H 5,65 N 12,99

1,1-Bis-cyanoethyl-isothiochroman-S-dioxid (XXI)



5,4 g (0,03 Mol.) Isothiochroman-S-dioxid (IV) wurden in einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler in 100 ml Dioxan gelöst. Es wurden 2 ml Triton B-Lösung zugegeben, worauf sich die Mischung dunkel färbte. Nun wurden unter Rühren 3,2 g (0,06 Mol.) frisch destilliertes Acrylnitril in 20 ml Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde unter Rühren wieder langsam auf Zimmertemperatur abkühlen lassen. Nach drei Stunden wurde mit 2n-Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein braunes Öl zurück, das spontan durchkristallisierte. Dreimaliges Umkristallisieren aus Chloroform ergab farblose Kristalle vom Schmelzpunkt $174-175^{\circ}\text{C}$.

Ausbeute: 3,6 g (41 % d.Th.)

3,825 mg Substanz: 8,770 mg CO_2 und 1,924 mg H_2O

3,226 mg Substanz: 0,279 ml N_2 bei $27,7^{\circ}\text{C}$ und 737 Torr

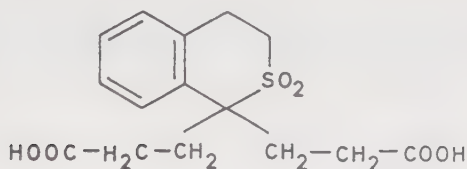
10,92 mg Substanz: 3,74 ml 0,01 n $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$

$C_{15}H_{16}N_2O_2S$ (288,38)

Ber.: C 62,48 H 5,59 N 9,72 S 11,12

Gef.: C 62,57 H 5,63 N 9,52 S 10,98

1,1-Bis-(carboxy-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid (XXII)



3,0 g (0,0104 Mol.) 1,1-Bis-cyanoaethyl-isothiochroman-S-dioxid (XXI) wurden in etwas Eisessig gelöst und 30 ml konzentrierte Salzsäure dazugegeben. Das Gemisch wurde sechs Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer blieben Kristalle zurück, die in Kaliumkarbonatlösung gelöst wurden. Mit verdünnter Salzsäure wurde die Dicarbonsäure ausgefällt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser wurden farblose Kristalle vom Schmelzpunkt $158-159^{\circ}C$ erhalten.

Ausbeute: 2,3 g (66 % d.Th.)

4,633 mg Substanz: 9,361 mg CO_2 und 2,293 mg H_2O

13,81 mg Substanz: 4,17 ml 0,01 n $Ba(ClO_4)_2$

$C_{15}H_{18}O_6S$ (326,38)

Ber.: C 55,20 H 5,56 S 9,83

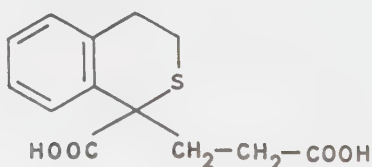
Gef.: C 55,14 H 5,54 S 9,68

Man löst die Substanz in einem Gemisch aus Aethanol und Wasser, das gegen Phenolphthalein neutralisiert wurde.

102,7 mg Ber.: 6,29 ml 0,1 n NaOH

Gef.: 6,21 ml 0,1 n NaOH

1--(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isothiochroman (XXIII)



3,0 g (0,0132 Mol.) 1-Cyanoaethyl-1-cyan-isothiochroman (XIX) wurden in 10 ml Eisessig gelöst und 20 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben. Die Lösung wurde sechs Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Eindampfen der Lösung am Vakuumrotationsverdampfer blieb ein Kristallbrei zurück. Dieser wurde in Kaliumkarbonatlösung gelöst und die Dicarbonsäure mit verdünnter Salzsäure wieder ausgefällt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser, erhielt ich farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 166-167° C.

Ausbeute: 2,4 g (68 % d.Th.)

3,526 mg Substanz: 7,542 mg CO₂ und 1,674 mg H₂O

11,32 mg Substanz: 4,19 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂

C₁₃H₁₄O₄S (266,32)

Ber.: C 58,63 H 5,30 S 12,04

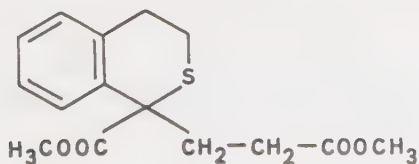
Gef.: C 58,38 H 5,31 S 11,87

Man löst die Substanz in einem Aethanol/Wasser-Gemisch,
das gegen Phenolphthalein neutralisiert wurde.

87,0 mg Ber.: 6,55 ml 0,1 n NaOH

Gef.: 6,43 ml 0,1 n NaOH

1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isothiochroman-
dimethylester (XXIV)



3,0 g (0,0113 Mol.) 1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isothio-
chroman (XXIII) wurden mit frisch bereiteter, aetherischer
Diazomethanlösung übergossen. Es setzte sofort eine leb-
hafte Stickstoffentwicklung ein. Die Diazomethanlösung
wurde im Überschuß angewendet, so daß das Reaktionsgemisch

gelb gefärbt blieb. Am nächsten Tag wurde der Aether und überschüssiges Diazomethan am Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit einem Glasstab durch. Die zweimalige Umkristallisation aus Methanol ergab farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 109-110° C.

Ausbeute: 2,1 g (64 % d.Th.)

4,734 mg Substanz: 10,581 mg CO₂ und 2,582 mg H₂O

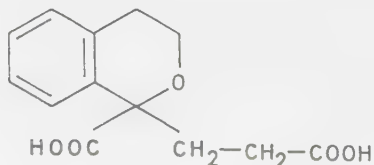
9,87 mg Substanz: 3,21 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₅H₁₈O₄S (294,38)

Ber.: C 61,20 H 6,16 S 10,89

Gef.: C 60,99 H 6,10 S 10,43

1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isochroman (XXV)



10,0 g (0,0472 Mol.) 1-Cyanoaethyl-1-cyan-isochroman (XX) wurden in wenig Eisessig gelöst und 50 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben. Das Gemisch wurde acht Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten

wurde das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer abgesaugt, und der Rückstand in Kaliumkarbonatlösung gelöst. Mit verdünnter Salzsäure wurde die Dicarbonsäure wieder ausgefällt. Zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser ergab farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 158-159° C.

Ausbeute: 6,2 g (53 % d.Th.)

4,573 mg Substanz: 10,443 mg CO₂ und 2,281 mg H₂O

C₁₃H₁₄O₅ (250,25)

Ber.: C 62,39 H 5,64

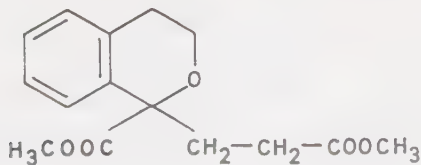
Gef.: C 62,32 H 5,58

Die Substanz wurde in 10,00 ml 0,1n NaOH gelöst und der Laugenüberschuß mit 0,1n HCl und Phenolphthalein als Indikator zurücktitriert.

107,4 mg Ber.: 8,58 ml 0,1 n NaOH

Gef.: 8,46 ml 0,1 n NaOH

1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isochroman-dimethylester(XXVI)



3,0 g (0,0120 Mol.) 1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isochroman (XXV) wurden mit frisch bereiteter Diazomethan-

Lösung in Aether übergossen. Es setzte sofort eine leb-
hafte N_2 -Entwicklung ein. Die gelbgefärbte Lösung wurde
über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde am
Vakuumrotationsverdampfer das Lösungsmittel und über-
schüssiges Diazomethan entfernt, und das zurückbleibende
Öl im Feinvakuum destilliert. Bei einer Luftbadtempera-
tur von $115-120^{\circ} C$ und 0,05 Torr ging ein wasserklares
Öl über.

n_D^{22} 1,5200

Ausbeute: 2,8 g (85 % d.Th.)

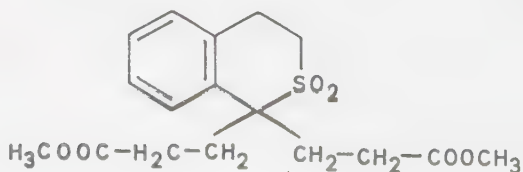
3,884 mg Substanz: 9,247 mg CO_2 und 2,329 mg H_2O

$C_{15}H_{18}O_5$ (278,31)

Ber.: C 64,74 H 6,52

Gef.: C 64,97 H 6,71

1,1-Bis-(carboxy-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid-
dimethylester (XXVII)



5,0 g (0,0173 Mol.) 1,1-Bis-cyanoaethyl-isothiochroman-
S-dioxid (XXI) wurden mit 20 ml konzentrierter Schwefel-

säure und 20 ml Methanol sechs Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde in Eiswasser gegossen und mit Kaliumkarbonat neutralisiert. Dann wurde dreimal mit 50 ml Aether extrahiert. Die aetherische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Aether am Vakuumrotationsverdampfer abgesaugt. Das zurückbleibende Öl kristallisierte nach kurzer Zeit durch. Dreimaliges Umkristallisieren aus Methanol ergab farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 85-86° C.

Ausbeute: 2,3 g (37 % d.Th.)

3,517 mg Substanz: 7,452 mg CO₂ und 1,984 mg H₂O

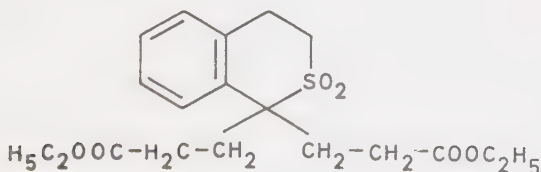
11,70 mg Substanz: 3,30 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₇H₂₂O₆S (354,43)

Ber.: C 57,61 H 6,26 S 9,05

Gef.: C 57,83 H 6,31 S 9,04

1,1-Bis-(carboxy-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid-
diaethylester (XXVIII)



5,0 g (0,0173 Mol.) 1,1-Bis-cyanoaethyl-isothiochroman-S-dioxid (XXI) wurden in einer Mischung aus 20 ml

konzentrierter Schwefelsäure und 20 ml Aethanol sechs Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und mit Kaliumkarbonat neutralisiert. Dann wurde dreimal mit 50 ml Aether extrahiert. Die aetherische Schicht wurde mit Natriumsulfat getrocknet und der Aether im Vakuum abgesaugt. Es blieb ein Öl zurück, das schnell durchkristallisierte. Dreimaliges Umkristallisieren aus Aethanol ergab farblose Kristalle vom Schmelzpunkt $104-105^{\circ}\text{C}$.

Ausbeute: 1,8 g (27% d.Th.)

3,129 mg Substanz: 6,811 mg CO_2 und 1,896 mg H_2O

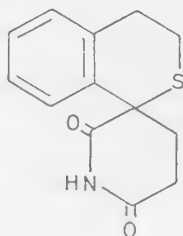
14,78 mg Substanz: 3,75 ml 0,01 n $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$ (382,48)

Ber.: C 59,67 H 6,85 S 8,38

Gef.: C 59,41 H 6,78 S 8,14

1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isothiochroman-imid (XXXIV)



4,0 g (0,015 Mol.) 1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isothiochroman (XXIII) wurden in konzentrierter Ammoniakflüssig-

keit gelöst und in einem Kolben mit Steigrohr im Ölbad erhitzt. Die Temperatur stieg langsam bis auf 180° C und wurde dort so lange gehalten, bis kein Ammoniak mehr entwich. Der feste Rückstand wurde nach dem Erkalten mit Aceton extrahiert, die Acetonlösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 167-168° C.

Ausbeute: 1,9 g (51 % d.Th.)

3,473 mg Substanz: 8,011 mg CO₂ und 1,722 mg H₂O

5,475 mg Substanz: 0,267 ml N₂ bei 26,1° C und 736 Torr

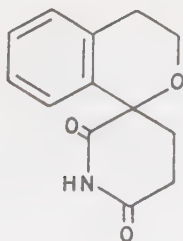
12,15 mg Substanz: 4,85 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₃H₁₃NO₂S (247,32)

Ber.: C 63,14 H 5,30 N 5,66 S 12,96

Gef.: C 62,95 H 5,55 N 5,39 S 12,80

1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isochroman-imid (XXXV)



3,0 g (0,0120 Mol.) 1-(Carboxy-aethyl)-1-carboxy-isochroman (XXV) wurden in 20 ml konzentrierter Ammoniakflüssigkeit gelöst und in einem Rundkolben mit Steigrohr im Ölbad

erhitzt. Die Badtemperatur wurde langsam auf 230° C gesteigert, bis die Ammoniakentwicklung beendet war. Der braune Rückstand wurde nach dem Abkühlen in Aethanol gelöst und mit Kohle ausgekocht. Die nach Entfernung des Lösungsmittels zurückbleibenden Kristalle wurden dreimal aus Aethanol umkristallisiert. Es wurden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 164-165° C erhalten.

Ausbeute: 1,1 g (39 % d.Th.)

3,659 mg Substanz: 9,017 mg CO₂ und 1,917 mg H₂O

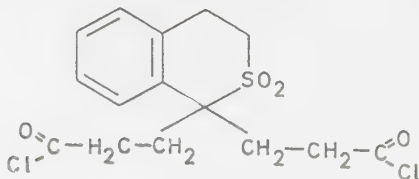
4,942 mg Substanz: 0,270 ml N₂ bei 27,9° C und 716 Torr

C₁₃H₁₃NO₃ (231,25)

Ber.: C 67,52 H 5,67 N 6,06

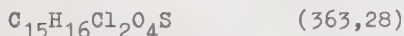
Gef.: C 67,25 H 5,86 N 5,84

1,1-Bis-(aethyl-carbonsäurechlorid)-isothiochroman-S-dioxid (XXXVI)

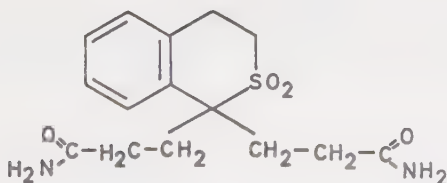


In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 7,0 g (0,0215 Mol.) 1,1-Bis-(carboxy-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid (XXII) in 50 ml

Chloroform gelöst. Unter Rühren wurden langsam 20 ml Thionylchlorid dazugetropt. Nach beendeter Zugabe wurde acht Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel, überschüssiges Thionylchlorid und gebildetes HCl und SO₂ am Vakuumrotationsverdampfer abgesaugt. Es blieb ein braungrünes Öl zurück, das sich weder im Wasserstrahlvakuum noch im Feinvakuum destillieren ließ. Zur Identifizierung wurde diese Verbindung in das Diamid umgewandelt.



1,1-Bis-(carbamoyl-aethyl)-isothiochroman-S-dioxid (XXXVII)



5,0 g (0,0138 Mol.) des vorstehend beschriebenen Rohproduktes von XXXVI wurden langsam in eisgekühlte, konzentrierte Ammoniakflüssigkeit eingetropt. Nach zwei Stunden wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und dreimal aus Aethanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt der farblosen Kristalle lag bei 189-190° C.

Ausbeute: 1,8 g (40 % d.Th.)

3,900 mg Substanz: 7,919 mg CO₂ und 2,137 mg H₂O

3,947 mg Substanz: 0,307 ml N₂ bei 27,6° C und 726 Torr

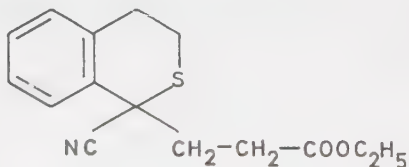
13,92 mg Substanz: 4,20 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₅H₂₀N₂O₄S (324,41)

Ber.: C 55,54 H 6,21 N 8,64 S 9,88

Gef.: C 55,41 H 6,13 N 8,43 S 9,45

1-(Aethyl-carbonsäure-aethylester)-1-cyan-isothio-
chroman (XXXVIII)



3,5 g (0,02 Mol.) 1-Cyan-isothiochroman (XII) wurden in einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler in 50 ml trockenem Benzol gelöst. Es wurden 2 ml Triton B-Lösung dazugegeben und dann 4,0 g (0,04 Mol.) Acrylsäureaethylester in 20 ml trockenem Benzol langsam dazugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Umsetzung durch einstündiges Erhitzen auf 80° C vervollständigt. Nach dem Abkühlen des Gemisches wurde mit 2n-Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel am

Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde durch Destillation im Feinvakuum gereinigt. Bei 0,2 Torr und einer Silikonbadtemperatur von 175-180° C ging die Substanz als farbloses Öl über.

n_D^{20} 1,5561

Ausbeute: 1,6 g (29 % d.Th.)

3,003 mg Substanz: 7,170 mg CO₂ und 1,612 mg H₂O

5,186 mg Substanz: 0,229 ml N₂ bei 26,2° C und 740 Torr

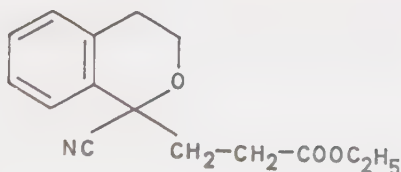
14,12 mg Substanz: 5,08 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₅H₁₇NO₂S (275,38)

Ber.: C 65,43 H 6,22 N 5,09 S 11,64

Gef.: C 65,22 H 6,01 N 4,99 S 11,54

1-(Aethyl-carbonsäure-aethylester)-1-cyan-isochroman(XXXIX)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 3,2 g (0,02 Mol.) 1-Cyanisochroman (XIII) in 50 ml trockenem Benzol gelöst und 2 ml Triton B-Lösung zugegeben. Die Lösung färbte sich gelb. Es wurden nun 3,0 g (0,03 Mol.) Acrylsäureaethyl-

ester in 10 ml trockenem Benzol langsam zugetropft. Das Gemisch erwärmte sich und nahm eine trüb-braune Färbung an. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde bei 80° C weitergerührt. Nach Erkalten wurde mit 2n-Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende, braune Öl wurde an der Ölpumpe destilliert. Bei einer Silikonbadtemperatur von 110-115° C und 0,1 Torr ging es als farblose Flüssigkeit über.

n_D^{20} 1,5298

Ausbeute: 1,5 g (29 % d.Th.)

1,666 mg Substanz: 4,250 mg CO₂ und 0,976 mg H₂O

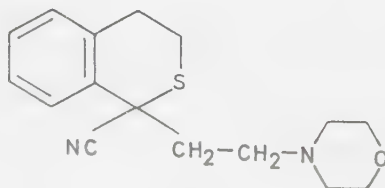
4,718 mg Substanz: 0,219 ml N₂ bei 27,1° C und 737 Torr

C₁₅H₁₇NO₃ (259,31)

Ber.: C 69,48 H 6,61 N 5,40

Gef.: C 69,62 H 6,56 N 5,12

1-Morpholino-aethyl-1-cyan-isothiochroman (XL)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden unter Feuchtigkeitsabschluß nach und nach 0,8 g (0,02 Mol.) Natriumamid in

eine Lösung von 3,5 g (0,02 Mol.) 1-Cyan-isothiochroman (XII) in 50 ml trockenem Benzol eingetragen. Man ließ eine halbe Stunde reagieren. Die Mischung färbte sich grün. Dann wurden 3,0 g (0,02 Mol.) Morpholino-aethylchlorid in 20 ml trockenem Benzol zugetropft. Das nunmehr rote Gemisch wurde drei bis vier Stunden im Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und die dunkelrote Benzolschicht abgetrennt. Sie wurde mit 100 ml 2n-Salzsäure extrahiert. Die Base wurde durch Zugabe von Alkali freigemacht und in Aether aufgenommen. Nach dem Trocknen des Aethers über Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an der Ölpumpe destilliert. Die Substanz ging als farbloses Öl bei 0,01 Torr und einer Silikonbadtemperatur von 175-180° C über.

n_D^{20} 1,5748

Ausbeute: 2,4 g (41 % d.Th.)

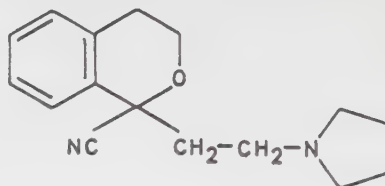
5,138 mg Substanz: 12,498 mg CO₂ und 3,205 mg H₂O
3,914 mg Substanz: 0,339 ml N₂ bei 26° C und 728 Torr
14,12 mg Substanz: 4,81 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₆H₂₀N₂OS (288,42)

Ber.: C 66,63 H 6,99 N 9,71 S 11,12

Gef.: C 66,39 H 6,98 N 9,49 S 10,92

1-Pyrrolidino-aethyl-1-cyan-isochroman (XLI)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden unter Feuchtigkeitsausschluß nach und nach 5,3 g (0,04 Mol.) Natriumamid-Benzol Suspension (30%) in eine Lösung von 6,4 g (0,04 Mol.) 1-Cyanisochroman (XIII) in 100 ml trockenem Benzol eingetragen. Dann wurden 5,4 g (0,04 Mol.) Pyrrolidino-aethylchlorid in 20 ml Benzol dazugetropft. Das Gemisch wurde drei bis vier Stunden im Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und die dunkelrote Benzolschicht abgetrennt. Sie wurde mit 100 ml 2n-Salzsäure extrahiert. Die Base wurde durch Zugabe von Alkali freigemacht und in Aether aufgenommen. Nach Trocknen über Kaliumkarbonat wurde das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus einer Kurzwegapparatur destilliert. Bei einer Silikonbadtemperatur von 105-110° C und 0,01 Torr ging ein wasserklares Öl über.

n_D^{20} 1,5423

Ausbeute: 7 g (68 % d.Th.)

4,375 mg Substanz: 12,064 mg CO₂ und 3,199 mg H₂O

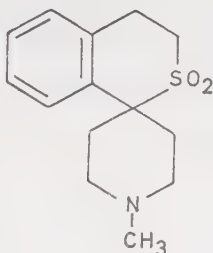
4,974 mg Substanz: 0,495 ml N₂ bei 28,5° C und 729,5 Torr

C₁₆H₂₀N₂O (256,36)

Ber.: C 74,97 H 7,86 N 10,93

Gef.: C 75,25 H 8,18 N 10,79

Isothiochroman-S-dioxid-(1,4')-spiro-N-methyl-
piperidin (XLIII)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 5,4 g (0,03 Mol.) Isothiochroman-S-dioxid (IV) in 250 ml trockenem Benzol in der Wärme gelöst und 2,4 g (0,06 Mol.) Natriumamidpulver zugesetzt. Zu dieser Mischung wurde unter Rühren 4,8 g (0,03 Mol.) N-Methyl-Stickstofflost (XLII) in 30 ml Benzol getropft. Das Gemisch wurde nach beendeter Zugabe zehn Stunden in der Siedehitze weitergerührt. Am nächsten Tag wurde die Benzolschicht abgetrennt und das Lösungs-

mittel am Vakuumrotationsverdampfer abgedampft. Es blieb ein gelbes Öl zurück, das in 2n-Salzsäure gelöst und mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Die abgetrennte saure Lösung wurde alkalisch gemacht und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformschicht wurde über Kaliumkarbonat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl kristallisierte nach einiger Zeit durch und wurde zweimal aus Acetonitril umkristallisiert. Es wurden farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 144-145° C erhalten.

Ausbeute: 2,6 g (33 % d.Th.)

4,568 mg Substanz: 10,570 mg CO₂ und 2,891 mg H₂O

4,305 mg Substanz: 0,213 ml N₂ bei 28,2° C und 720 Torr

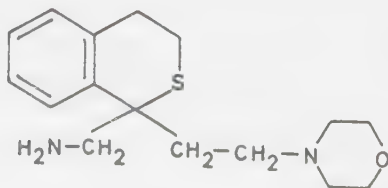
12,48 mg Substanz: 4,59 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₄H₁₉NO₂S (265,37)

Ber.: C 63,37 H 7,22 N 5,28 S 12,08

Gef.: C 63,15 H 7,08 N 5,31 S 11,81

1-Morpholino-aethyl-1-amino-methyl-isothiochroman (XLVI)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler, verschlossen mit einem CaCl₂-Rohr, und Tropftrichter

wurden 0,4 g (0,01 Mol.) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Aether gelöst. 2,9 g (0,01 Mol.) 1-Morpholino-aethyl-1-cyan-isothiochroman (XL), gelöst in 30 ml trockenem Aether, wurden so zugetropft, daß die Mischung schwach unter Rückfluß siedete. Es wurde noch eine Stunde zum Sieden erhitzt und dann vorsichtig unter Eiskühlung mit 1,0 ml Wasser zersetzt. Der breiige Niederschlag wurde auf einer Glassinternutsche abgesaugt und dreimal sorgfältig mit Aether gewaschen. Nach dem Trocknen des aetherischen Filtrats über Kaliumkarbonat, wurde das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus einer Kurzwegapparatur destilliert. Bei einer Silikonbadtemperatur von 115-120° C und 0,01 Torr ging die Substanz als farbloses Öl über.

n_D^{20} 1,5712

Ausbeute: 2,6 g (85 % d.Th.)

5,797 mg Substanz: 13,997 mg CO₂ und 4,187 mg H₂O

3,878 mg Substanz: 0,327 ml N₂ bei 27,4° C und 742 Torr

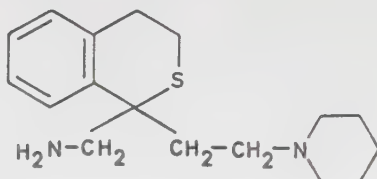
10,12 mg Substanz: 3,38 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₆H₂₄N₂OS (292,45)

Ber.: C 65,71 H 8,27 N 9,58 S 10,96

Gef.: C 65,89 H 8,08 N 9,34 S 10,71

1-Piperidino-aethyl-1-amino-methyl-isothiochroman(XLVII)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler, verschlossen mit einem CaCl_2 -Rohr, und Tropftrichter wurden 0,4 g (0,01 Mol.) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Aether gelöst. 2,8 g (0,01 Mol.) 1-Piperidino-aethyl-1-cyan-isothiochroman, gelöst in 30 ml trockenem Aether, wurden so zugetropft, daß die Mischung leicht unter Rückfluß siedete. Es wurde noch eine Stunde zum Sieden erhitzt und dann vorsichtig unter Eiskühlung mit 1,0 ml Wasser versetzt. Der breiige Niederschlag wurde auf einer Glassinternutsche abgesaugt und dreimal sorgfältig mit Aether gewaschen. Nach dem Trocknen des aetherischen Filtrats über Kaliumkarbonat, wurde das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Bei einer Silikonbadtemperatur von $105-110^\circ \text{C}$ und 0,01 Torr ging die Substanz als farbloses Öl über.

n_D^{21} 1,5665

Ausbeute: 2,5 g (82 % d.Th.)

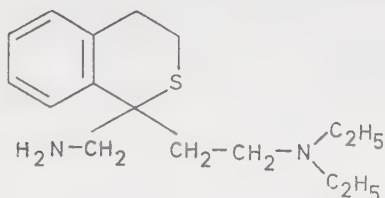
4,918 mg Substanz: 12,621 mg CO₂ und 3,960 mg H₂O
 3,156 mg Substanz: 0,269 ml N₂ bei 28° C und 738 Torr
 14,07 mg Substanz: 4,76 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₇H₂₆N₂S (290,48)

Ber.: C 70,29 H 9,02 N 9,64 S 11,04

Gef.: C 70,04 H 9,01 N 9,38 S 10,85

1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl-isothiochroman(XLVIII)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückfluß-
 kühler, verschlossen mit einem CaCl₂-Rohr, und Tropf-
 trichter wurden 0,8 g (0,02 Mol.) Lithiumaluminiumhydrid
 in 100 ml trockenem Aether gelöst. 5,5 g (0,02 Mol.)
 1-Diaethylamino-aethyl-1-cyan-isothiochroman gelöst in
 30 ml trockenem Aether wurden so langsam zugetropft, daß
 der Aether schwach unter Rückfluß siedete. Nach beendeter
 Zugabe wurde noch eine Stunde zum Sieden erhitzt. Dann
 wurden unter Eiskühlung vorsichtig 1,6 ml Wasser zuge-
 tropft. Der breiige Niederschlag wurde auf einer Glas-

sinternutsche abgesaugt und dreimal sorgfältig mit Aether gewaschen. Nach dem Trocknen des aetherischen Filtrats über Kaliumkarbonat, wurde das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Bei einer Silikonbadtemperatur von 85-90° C und 0,01 Torr ging die Substanz als farbloses Öl über.

n_D^{20} 1,5592

Ausbeute: 3,9 g (69 % d.Th.)

3,386 mg Substanz: 8,540 mg CO₂ und 2,841 mg H₂O

3,330 mg Substanz: 0,302 ml N₂ bei 29,65° C und 730,5 Torr

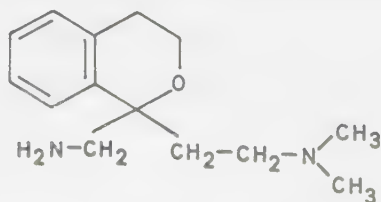
10,79 mg Substanz: 3,77 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₆H₂₆N₂S (278,47)

Ber.: C 69,01 H 9,41 N 10,06 S 11,52

Gef.: C 68,83 H 9,39 N 9,81 S 11,20

1-Dimethylamino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman (XLIX)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler, verschlossen mit einem CaCl₂-Rohr, und Tropf-

trichter wurden 0,8 g (0,02 Mol.) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Aether gelöst. 4,6 g (0,02 Mol.) 1-Dimethylamino-aethyl-1-cyan-isochroman gelöst in 30 ml trockenem Aether wurden so langsam zugetropft, daß der Aether schwach unter Rückfluß siedete. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde zum Sieden erhitzt. Dann wurden unter Eiskühlung vorsichtig 1,6 ml Wasser zuge- tropft. Der breiige Niederschlag wurde auf einer Glas- sinternutsche abgesaugt und dreimal sorgfältig mit Aether gewaschen. Nach dem Trocknen des aetherischen Filtrats über Kaliumkarbonat, wurde das Lösungsmittel am Vakuum- rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand aus einer Kurzwegapparatur destilliert. Bei einer Silikon- badtemperatur von 60-65° C und 0,01 Torr ging die Sub- stanz als farbloses Öl über.

Ausbeute: 2,2 g (47 % d.Th.)

n_D^{22} 1,5405

4,799 mg Substanz: 12,645 mg CO₂ und 4,032 mg H₂O

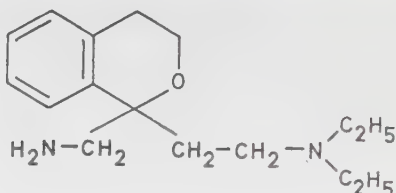
3,482 mg Substanz: 0,380 ml N₂ bei 26,2° C und 740,5 Torr

C₁₄H₂₂N₂O (234,34)

Ber.: C 71,76 H 9,46 N 11,96

Gef.: C 71,91 H 9,40 N 12,13

1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman (L)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler, verschlossen mit einem CaCl_2 -Rohr, und Tropftrichter wurden 1,2 g (0,03 Mol.) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Aether gelöst. 7,8 g (0,03 Mol.) 1-Diaethylamino-aethyl-1-cyan-isochroman gelöst in 50 ml trockenem Aether wurden so langsam zugetropft, daß der Aether schwach unter Rückfluß siedete. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde zum Sieden erhitzt. Dann wurden unter Eiskühlung vorsichtig 3,0 ml Wasser zuge-
tropft. Der breiige Niederschlag wurde abgesaugt und auf der Fritte dreimal sorgfältig mit Aether gewaschen. Das aetherische Filtrat wurde über Kaliumkarbonat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand siedete im Feinvakuum bei 0,01 Torr und $84-90^\circ \text{C}$.

n_D^{20} 1,5291

Ausbeute: 6,5 g (82 % d.Th.)

3,625 mg Substanz: 9,691 mg CO_2 und 3,251 mg H_2O

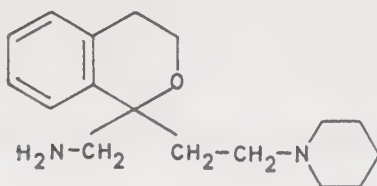
1,200 mg Substanz: 0,111 ml N_2 bei $24,6^\circ \text{C}$ und 738 Torr

$C_{16}H_{26}N_2O$ (262,40)

Ber.: C 73,24 H 9,99 N 10,68

Gef.: C 72,96 H 10,04 N 10,54

1-Piperidino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman (LI)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler, verschlossen mit einem $CaCl_2$ -Rohr, und Tropftrichter wurden 1,6 g (0,04 Mol.) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Aether gelöst. 10,8 g (0,04 Mol.) 1-Piperidino-aethyl-1-cyan-isochroman gelöst in 50 ml trockenem Aether wurden so langsam zugetropft, daß der Aether schwach unter Rückfluß siedete. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde zum Sieden erhitzt. Dann wurden unter Eiskühlung vorsichtig 3,2 ml Wasser zugetropft. Der breiige Niederschlag wurde abgesaugt und auf der Fritte dreimal sorgfältig mit Aether gewaschen. Das aetherische Filtrat wurde über Kaliumkarbonat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde an der Ölpumpe destilliert. Bei 0,01 Torr und 105-110° C ging die Substanz als farbloses Öl über.

n_D^{20} 1,5472

Ausbeute: 5,4 g (48 % d.Th.)

3,441 mg Substanz: 9,359 mg CO₂ und 2,967 mg H₂O

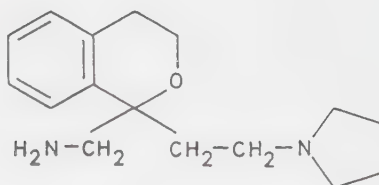
4,202 mg Substanz: 0,401 ml N₂ bei 27,9° C und 726 Torr

C₁₇H₂₆N₂O (274,41)

Ber.: C 74,41 H 9,55 N 10,21

Gef.: C 74,23 H 9,65 N 10,34

1-Pyrrolidino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman (LII)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler, verschlossen mit einem CaCl₂-Rohr, und Tropftrichter wurden 1,2 g (0,03 Mol.) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml trockenem Aether gelöst. 7,7 g (0,03 Mol.) 1-Pyrrolidino-aethyl-1-cyan-isochroman (XLI), gelöst in 30 ml trockenem Aether, wurden so zugetropft, daß die Mischung schwach unter Rückfluß siedete. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde zum Sieden erhitzt und dann vorsichtig unter Eiskühlung mit 2,4 ml Wasser zersetzt. Der breiige Niederschlag wurde auf einer Glassinter-

nutsche abgesaugt und dreimal sorgfältig mit Aether gewaschen. Nach dem Trocknen des aetherischen Filtrats über Kaliumkarbonat, wurde das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus einer Kurzwegapparatur destilliert. Bei einer Silikonbadtemperatur von 95-100° C und 0,01 Torr ging die Substanz als farbloses Öl über.

n_D^{20} 1,5502

Ausbeute: 6,1 g (80 % d.Th.)

3,373 mg Substanz: 9,125 mg CO₂ und 2,702 mg H₂O

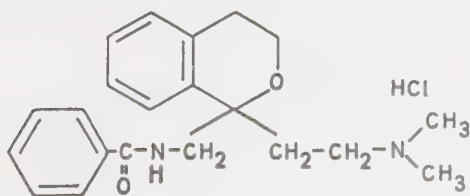
4,415 mg Substanz: 0,425 ml N₂ bei 28,9° C und 734,5 Torr

C₁₆H₂₄N₂O (260,39)

Ber.: C 73,81 H 9,29 N 10,76

Gef.: C 73,83 H 8,96 N 10,52

1-Dimethylamino-äthyl-1-benzamido-methyl-isochroman-
hydrochlorid (LIII)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und CaCl₂-Rohr wurden 2,3 g (0,01 Mol.)

1-Dimethylamino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman (XLIX)
in 30 ml trockenem Benzol gelöst. Dazu wurde langsam
eine Lösung von 1,4 g (0,01 Mol.) Benzoylchlorid in
20 ml trockenem Benzol getropft, so daß die Temperatur
nicht über 30° C anstieg. Die Umsetzung wurde durch
zweistündiges Nachrühren vervollständigt. Die Verbindung
fiel als Hydrochlorid in kristalliner Form an. Die Kri-
stalle wurden abgesaugt und dreimal aus Methanol/Aether
umkristallisiert. Es wurden farblose Nadeln vom Schmelz-
punkt 155-156° C erhalten.

Ausbeute: 2,9 g (76 % d.Th.)

4,495 mg Substanz: 11,047 mg CO₂ und 2,986 mg H₂O

4,181 mg Substanz: 0,278 ml N₂ bei 27,7° C und 741,5 Torr

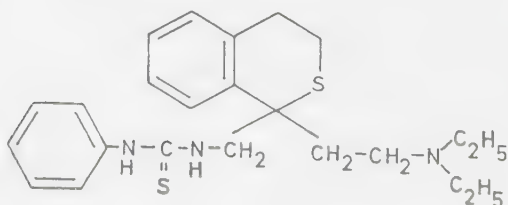
97,3 mg Substanz: 2,55 ml 0,1 n AgNO₃-Lösung

(C₂₁H₂₇N₂O₂)Cl (374,92)

Ber.: C 67,28 H 7,26 N 7,47 Cl 9,46

Gef.: C 67,07 H 7,45 N 7,36 Cl 9,29

1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl-isothiochroman-
phenylthioharnstoff (LIV)



2,8 g (0,01 Mol.) 1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl-

isothiochroman (XLVIII) wurden in 50 ml trockenem Aether gelöst und mit 1,4 g (0,01 Mol.) Phenylsenföl versetzt. Die Lösung wurde eine Minute zum Sieden erhitzt und dann einen Tag stehen gelassen. Nach dem Absaugen des Aethers im Vakuum blieb ein zähes Öl zurück, das bald durchkristallisierte. Zweimaliges Umkristallisieren aus Aethanol ergab farblose Kristalle mit dem Schmelzpunkt 116-117° C.

Ausbeute: 2,5 g (60 % d.Th.)

3,058 mg Substanz: 7,443 mg CO₂ und 2,086 mg H₂O

4,850 mg Substanz: 0,451 ml N₂ bei 28,4° C und 718,5 Torr

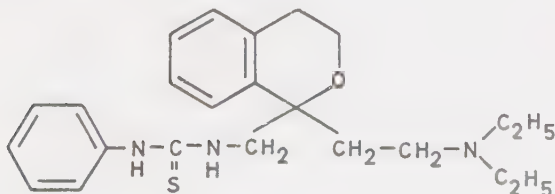
8,75 mg Substanz: 4,23 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₂₃H₃₁N₃S₂ (413,65)

Ber.: C 66,78 H 7,55 N 10,16 S 15,50

Gef.: C 66,42 H 7,63 N 9,97 S 15,50

1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman-phenylthioharnstoff (LV)



6,5 g (0,025 Mol.) 1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman (L) wurden in 50 ml absolutem Aether gelöst

und 3,5 g (0,025 Mol.) Phenylsenföl zugegeben. Das Gemisch wurde gut verschlossen zwei Tage stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein zähes Öl zurück, das, auf einen Tonteller gestrichen, durchkristallisierte. Dreimaliges Umkristallisieren aus Aethanol ergab farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 123-124° C.

Ausbeute: 5,8 g (59 % d.Th.)

5,740 mg Substanz: 14,559 mg CO₂ und 4,005 mg H₂O

5,103 mg Substanz: 0,487 ml N₂ bei 31,4° C und 738 Torr

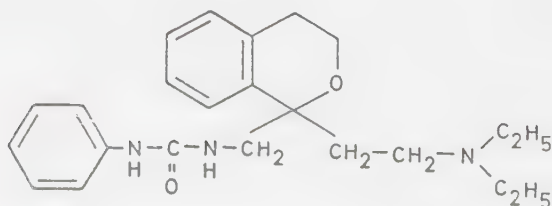
12,85 mg Substanz: 3,27 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₂₃H₃₁N₃OS (397,59)

Ber.: C 69,48 H 7,86 N 10,57 S 8,07

Gef.: C 69,22 H 7,81 N 10,40 S 8,15

1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman-phenylharnstoff (LVI)



3,9 g (0,015 Mol.) 1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman (I) wurden in 50 ml absolutem Aether gelöst

und 1,8 g (0,015 Mol.) Phenylisocyanat sowie einige Tropfen Pyridin zugegeben. Das Gefäß wurde gut verschlossen zwei Tage stengelassen. Es hatte sich ein dicker Niederschlag gebildet, der vom Lösungsmittel abgetrennt und dreimal aus Acetonitril umkristallisiert wurde. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 153-154° C.

Ausbeute: 4,1 g (73 % d.Th.)

4,304 mg Substanz: 11,374 mg CO₂ und 3,117 mg H₂O

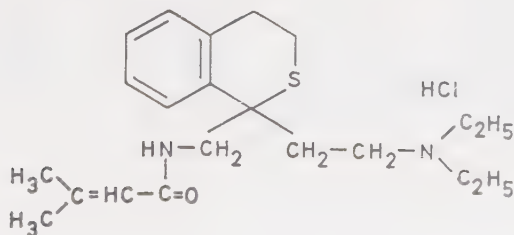
3,878 mg Substanz: 0,396 ml N₂ bei 27,0° C und 728,5 Torr

C₂₃H₃₁N₃O₂ (381,52)

Ber.: C 72,41 H 8,19 N 11,01

Gef.: C 72,12 H 8,11 N 11,14

1-(Diaethylamino-ethyl)-1-(dimethylacrylamido-methyl)-isothiochroman-hydrochlorid (LXIII)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 3,0 g (0,025 Mol.) Dimethylacrylsäurechlorid in 20 ml trockenem Benzol

gelöst. Unter Rühren wurde eine Lösung von 7,0 g (0,025 Mol.) 1-Diaethylamino-aethyl-1-amino-methyl-isothiochroman (XLVIII) in 30 ml trockenem Benzol so zugetropft, daß die Temperatur zwischen 20-30° C blieb. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde weitergerührt. Die Substanz fiel kristallin als Hydrochlorid an. Die Kristalle wurden abgesaugt und aus Methanol/Aether umkristallisiert. Die farblosen, hygroskopischen Kristalle schmolzen bei 145-146° C.

Ausbeute: 4,8 g (48 % d.Th.)

4,723 mg Substanz: 10,966 mg CO₂ und 3,569 mg H₂O

3,085 mg Substanz: 0,192 ml N₂ bei 25,6° C und 742 Torr

12,55 mg Substanz: 3,09 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

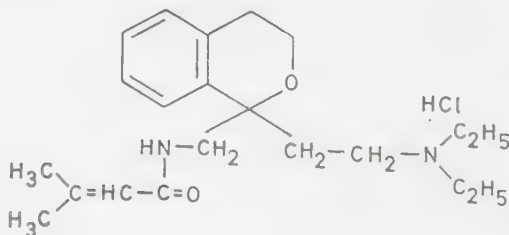
109,1 mg Substanz: 2,66 ml 0,1 n AgNO₃-Lösung

(C₂₁H₃₃N₂OS)Cl (397,03)

Ber.: C 63,53 H 8,38 N 7,06 S 8,07 Cl 8,93

Gef.: C 63,36 H 8,46 N 6,94 S 7,90 Cl 8,65

1-(Diaethylamino-aethyl)-1-(dimethylacrylamido-methyl)-isochroman-hydrochlorid (LXIV)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückfluß-

kühler und Tropftrichter wurden 3,0 g (0,025 Mol.) Dimethylacrylsäurechlorid in 20 ml trockenem Benzol gelöst. Unter Rühren wurde eine Lösung von 6,5 g (0,025 Mol.) 1-Diaethylamino-äthyl-1-amino-methylisochroman (L) in 30 ml trockenem Benzol so zugetropft, daß die Temperatur zwischen 20-30° C blieb. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde weitergerührt. Die Substanz fiel kristallin als Hydrochlorid an. Die Kristalle wurden abgesaugt und aus Methanol/Äther umkristallisiert. Die farblosen, hygroskopischen Kristalle schmolzen bei 154-155° C.

Ausbeute: 4,3 g (47 % d.Th.)

3,658 mg Substanz: 8,842 mg CO₂ und 2,869 mg H₂O

4,187 mg Substanz: 0,275 ml N₂ bei 28,8° C und 723,5 Torr

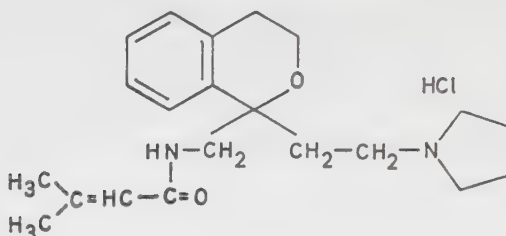
115,3 mg Substanz: 2,92 ml 0,1 n AgNO₃-Lösung

(C₂₁H₃₃N₂O₂)Cl (380,97)

Ber.: C 66,21	H 8,73	N 7,35	Cl 9,31
---------------	--------	--------	---------

Gef.: C 65,96	H 8,78	N 7,08	Cl 8,98
---------------	--------	--------	---------

1-(Pyrrolidino-aethyl)-1-(dimethylacrylamido-methyl)-
isochroman-hydrochlorid (LXV)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückfluß-
kühler und Tropftrichter wurden 3,0 g (0,025 Mol.)
Dimethylacrylsäurechlorid in 20 ml trockenem Benzol
gelöst. Unter Rühren wurde eine Lösung von 6,5 g (0,025
Mol.) 1-Pyrrolidino-aethyl-1-amino-methyl-isochroman
(LII) in 30 ml trockenem Benzol so zugetropft, daß die
Temperatur zwischen 20-30° C blieb. Nach beendeter Zu-
gabe wurde noch eine Stunde weitergerührt. Die Substanz
fiel kristallin als Hydrochlorid an. Die Kristalle wur-
den abgesaugt und aus Methanol/Aether umkristallisiert.
Die farblosen, hygroskopischen Kristalle schmolzen bei
108-109° C.

Ausbeute: 4,2 g (44 % d.Th.)

2,822 mg Substanz: 6,863 mg CO₂ und 2,030 mg H₂O

3,515 mg Substanz: 0,228 ml N₂ bei 28,5° C und 737 Torr

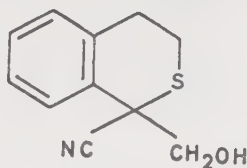
115,1 mg Substanz: 2,97 ml 0,1 n AgNO₃-Lösung

(C₂₁H₃₁N₂O₂)Cl (378,95)

Ber.: C 66,56 H 8,25 N 7,39 Cl 9,36

Gef.: C 66,37 H 8,05 N 7,11 Cl 9,17

1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isothiochroman (LXVII)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 1,8 g (0,01 Mol.) 1-Cyan-isothiochroman (XII) in 20 ml trockenem Pyridin gelöst und 1,2 g (0,04 Mol.) Paraformaldehyd dazugegeben. Zu der gelbgrün gefärbten Mischung wurden 2 ml Triton B -Lösung getropft. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich und wurde braungelb. Der Paraformaldehyd ging vollständig in Lösung. Nach drei Stunden wurde mit Eisessig/Pyridin angesäuert und in die siebenfache Menge Wasser gegossen. Es wurde mit Aether extrahiert und die Aetherphase mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Vakuumrotationsverdampfer abgesaugt und das zurückbleibende zähe Öl im Feinvakuum destilliert. Die Substanz ging bei einer Siliconbadtemperatur von 155-160° C und 0,01 Torr über.

n_D^{20} 1,5945

Ausbeute: 1,2 g (59 % d.Th.)

2,870 mg Substanz: 6,754 mg CO₂ und 1,399 mg H₂O

5,833 mg Substanz: 0,351 ml N₂ bei 28,8° C und 737,5 Torr

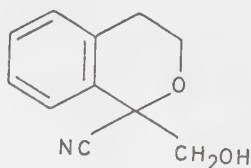
12,67 mg Substanz: 6,05 ml 0,01n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₁H₁₁NOS (205,28)

Ber.: C 64,36 H 5,40 N 6,82 S 15,62

Gef.: C 64,22 H 5,46 N 6,61 S 15,31

1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isochroman (LXVIII)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 1,6 g (0,01 Mol.) 1-Cyanisochroman (XIII) in 20 ml trockenem Pyridin gelöst.

Zu der gelb gefärbten Lösung wurden 1,2 g (0,04 Mol.) Paraformaldehyd gegeben. Dann wurden 2 ml Triton B als 40-prozentige methanolische Lösung zugetropft. Jetzt wurde die Farbe der Mischung gelbbraun und unter Erwärmung ging der Paraformaldehyd langsam in Lösung. Nach

drei Stunden wurde mit Eisessig/Pyridin angesäuert und in die siebenfache Menge Wasser gegossen. Es wurde mit Äther extrahiert und die ätherische Schicht über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Vakuumrotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an der Ölpumpe destilliert. Bei 110-115° C und 0,01 Torr ging die Substanz als farbloses, zähviskoses Öl über.

n_D^{20} 1,5533

Ausbeute: 0,9 g (47 % d.Th.)

4,629 mg Substanz: 11,824 mg CO₂ und 2,403 mg H₂O

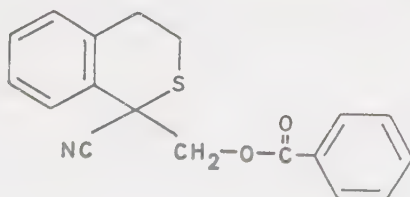
4,752 mg Substanz: 0,328 ml N₂ bei 32,4° C und 729,5 Torr

C₁₁H₁₁NO₂ (189,21)

Ber.: C 69,83 H 5,86 N 7,40

Gef.: C 69,71 H 5,81 N 7,40

1-Benzoyl-oxymethyl-1-cyan-isothiochroman (LXIX)



In einem 100 ml Dreihalskolben wurden 5,1 g (0,025 Mol.)

1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isothiochroman (LXVII) und

4,0 g (0,05 Mol.) Pyridin in 30 ml absolutem Aether gelöst. Unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß wurde eine Lösung von 3,5 g (0,025 Mol.) Benzoylchlorid in 20 ml absolutem Aether langsam zugetropft. Die unter schwacher Selbsterwärmung einsetzende Reaktion wurde nach beendeter Zugabe des Säurechlorids durch dreistündiges Rühren bei 30-40° C beendet. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde von ausgeschiedenem Pyridinhydrochlorid abfiltriert, das aetherische Filtrat dreimal unter Eiskühlung mit 5-prozentiger Natriumbikarbonat-Lösung gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdunsten des Aethers im Vakuum verblieb ein öliges Rückstand, der schnell durchkristallisierte. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol ergab farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 121-122° C.

Ausbeute: 5,1 g (66 % d.Th.)

4,032 mg Substanz: 10,308 mg CO₂ und 1,815 mg H₂O

4,612 mg Substanz: 0,203 ml N₂ bei 25,0° C und 728,5 Torr

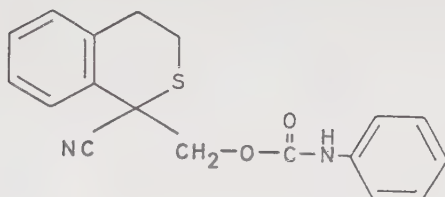
10,18 mg Substanz: 3,21 ml Ba(ClO₄)₂-Lösung (0,01 n)

C₁₈H₁₅NO₂S (309,39)

Ber.: C 69,88	H 4,89	N 4,53	S 10,36
---------------	--------	--------	---------

Gef.: C 69,77	H 5,04	N 4,83	S 10,11
---------------	--------	--------	---------

1-Phenylcarbamoyl-oxymethyl-1-cyan-isothiochroman (LXX)



2,0 g (0,01 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isothiochroman (LXVII) wurden in 50 ml absolutem Aether gelöst und 1,2 g (0,01 Mol.) Phenylisocyanat und einige Tropfen Pyridin dazugegeben. Die Mischung wurde gut verschlossen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach zwei Tagen wurde die Aetherlösung von geringen Mengen Diphenylharnstoff abgossen, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Reiben mit einem Glasstab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aethanol schmolzen die farblosen Kristalle bei 125-126° C.

Ausbeute: 1,2 g (38 % d.Th.)

4,873 mg Substanz: 11,854 mg CO₂ und 2,161 mg H₂O

4,047 mg Substanz: 0,310 ml N₂ bei 24,1° C und 743 Torr

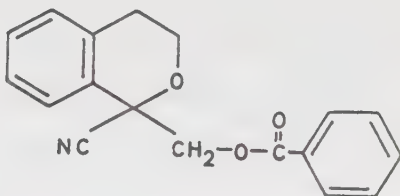
13,87 mg Substanz: 4,19 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

C₁₈H₁₆N₂O₂S (324,41)

Ber.: C 66,65 H 4,97 N 8,64 S 9,88

Gef.: C 66,39 H 4,96 N 8,60 S 9,68

1-Benzoyl-oxymethyl-1-cyan-isochroman (LXXI)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 2,9 g (0,015 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isochroman (LXVIII) und 1,2 g (0,015 Mol.) Pyridin in 30 ml absolutem Aether gelöst. Unter Ausschluß von Feuchtigkeit ließ man eine Lösung von 2,1 g (0,015 Mol.) Benzoylchlorid in 10 ml absolutem Aether langsam zutropfen. Die unter schwacher Selbsterwärmung einsetzende Reaktion wurde nach beendeter Zugabe des Säurechlorids durch dreistündiges Rühren bei 30-40° C beendet. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde von ausgeschiedenem Pyridinhydrochlorid abfiltriert, das aetherische Filtrat dreimal unter Eiskühlung mit 5-prozentiger Natriumbikarbonat-Lösung gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers am Vakuumrotationsverdampfer, verblieb ein Öl, das schnell durchkristallisierte. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol ergab farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 158-159° C.

Ausbeute: 2,6 g (51 % d.Th.)

3,445 mg Substanz: 9,289 mg CO₂ und 1,595 mg H₂O

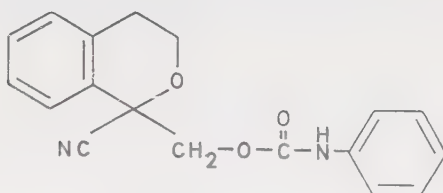
6,433 mg Substanz: 0,272 ml N₂ bei 23,7° C und 743 Torr

C₁₈H₁₅NO₃ (293,33)

Ber.: C 73,71 H 5,15 N 4,78

Gef.: C 73,58 H 5,18 N 4,76

1-Phenylcarbamoyl-oxymethyl-1-cyan-isochroman (LXXII)



2,9 g (0,015 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isochroman (LXVIII) wurden in 50 ml absolutem Aether gelöst und 1,8 g (0,015 Mol.) Phenylisocyanat sowie einige Tropfen Pyridin zugegeben. Die Mischung wurde gut verschlossen zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Aetherlösung wurde dann von geringen Mengen Diphenylharnstoff abgegossen, und das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand kristallisierte nach Anreiben mit einem Glasstab. Nach

zweimaligem Umkristallisieren aus Aethanol wurden farblose Kristalle erhalten, die bei 119-120° C schmolzen.

Ausbeute: 2,3 g (49 % d.Th.)

4,958 mg Substanz: 12,713 mg CO₂ und 2,202 mg H₂O

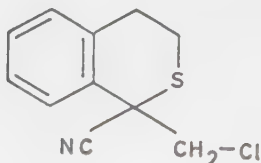
2,925 mg Substanz: 0,241 ml N₂ bei 27,4° C und 745 Torr

C₁₈H₁₆N₂O₃ (308,34)

Ber.: C 70,12 H 5,23 N 9,08

Gef.: C 69,97 H 4,97 N 9,17

1-Chlormethyl-1-cyan-isothiochroman (LXXIII)



3,0 g (0,015 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isothiochroman (LXVII) wurden in einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter in 50 ml Chloroform gelöst. Unter guter Kühlung wurde dazu eine Lösung von 15 g Thionylchlorid in 50 ml Chloroform getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch drei Stunden zum Sieden erhitzt, dann wurden vorsichtig 50 ml Aethanol zugesetzt und eine weitere halbe Stunde gekocht. Anschlie-

End wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das zurückbleibende Öl im Feinvakuum destilliert. Bei 0,01 Torr und 120-125° C Luftbadtemperatur ging die Substanz als schwach gelbgefärbtes Öl über.

Ausbeute: 2,6 g (72 % d.Th.) n_D^{26} 1,6029

5,326 mg Substanz: 11,503 mg CO₂ und 2,128 mg H₂O

3,474 mg Substanz: 0,188 ml N₂ bei 26,3° C und 739 Torr

11,09 mg Substanz: 5,02 ml 0,01 n Ba(ClO₄)₂-Lösung

Chloridbestimmung (Parr-Bombe):

Einwaage: 121,4 mg Substanz

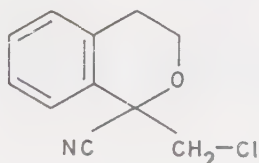
Verbrauch: 5,39 ml 0,1 n AgNO₃-Lösung

C₁₁H₁₀ClNS (223,73)

Ber.: C 59,05 H 4,50 N 6,26 S 14,33 Cl 15,85

Gef.: C 58,87 H 4,47 N 6,01 S 14,51 Cl 15,74

1-Chlormethyl-1-cyan-isochroman (LXXIV)



3,0 g (0,016 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isochroman (LXVIII) wurden in einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter in 50 ml

Chloroform gelöst. Unter guter Kühlung wurde dazu eine Lösung von 15 g Thionylchlorid in 50 ml Chloroform getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch drei Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wurden 50 ml Aethanol vorsichtig dazugegeben und eine weitere halbe Stunde erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibenden Kristalle zeigten nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aethanol einen Schmelzpunkt von 95-96° C.

Ausbeute: 2,7 g (82 % d.Th.)

5,770 mg Substanz: 13,404 mg CO₂ und 2,470 mg H₂O

3,456 mg Substanz: 0,214 ml N₂ bei 29,3° C und 734,5 Torr
Chloridbestimmung (Parr-Bombe):

Einwaage : 109,1 mg Substanz

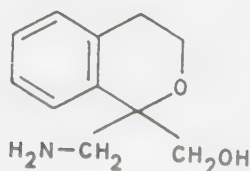
Verbrauch: 5,18 ml 0,1 n AgNO₃-Lösung

C₁₁H₁₀ClNO (207,66)

Ber.: C 63,62 H 4,85 N 6,75 Cl 17,07

Gef.: C 63,39 H 4,79 N 6,76 Cl 16,83

1-(Hydroxy-methyl)-1-(amino-methyl)-isochroman (LXXV)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer wurden unter Feuchtigkeits-

ausschluß 0,8 g (0,02 Mol.) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Aether gelöst. Unter Rühren wurden 3,8 g (0,02 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-cyan-isochroman (LXVIII) gelöst in 20 ml absolutem Aether so dazugetroppt, daß der Aether leicht unter Rückfluß siedete. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde zum Sieden erhitzt. Dann wurden 1,6 ml Wasser vorsichtig unter Eiskühlung zugetropft und auf einer Glassinternutsche abgesaugt. Der Rückstand wurde dreimal mit Chloroform gewaschen und das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels im Vakuum, blieben Kristalle zurück, die zweimal aus Aethanol umkristallisiert wurden. Der Schmelzpunkt lag bei 128-129° C.

Ausbeute: 2 g (51 % d.Th.)

3,771 mg Substanz: 9,431 mg CO₂ und 2,611 mg H₂O

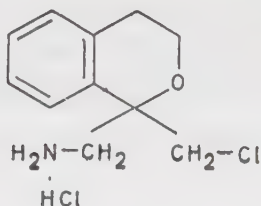
3,412 mg Substanz: 0,218 ml N₂ bei 27,2° C und 727,5 Torr

C₁₁H₁₅NO₂ (193,25)

Ber.: C 68,37 H 7,82 N 7,25

Gef.: C 68,25 H 7,75 N 6,95

1-Chlormethyl-1-(amino-methyl)-isochroman-
hydroenlorid (LXXVI)



3,0 g (0,0155 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-(amino-methyl)-isochroman (LXXV) wurden in einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter in 50 ml Chloroform gelöst. Unter Rühren wurde dazu eine Lösung von 15 g Thionylchlorid in 50 ml Chloroform unter Eiskühlung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch drei Stunden zum Sieden erhitzt. Ein zunächst gebildeter Niederschlag löste sich hierbei wieder auf. Nach dem Abkühlen wurden 50 ml Aethanol vorsichtig dazugegeben und noch eine halbe Stunde erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand dreimal aus Acetonitril umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen bei $179-180^{\circ}\text{C}$.

Ausbeute: 3,4 g (87 % d.Th.)

4,735 mg Substanz: 9,284 mg CO_2 und 2,590 mg H_2O

3,055 mg Substanz: 0,169 ml N_2 bei $28,2^{\circ}\text{C}$ und 720,0 Torr

Choridbestimmung (Parr-Bombe) :

Einwaage : 97,2 mg Substanz

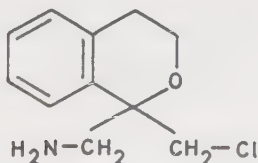
Verbrauch: 7,77 ml 0,1 n AgNO_3 -Lösung

$(\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClNO})\text{Cl}$ (248,16)

Ber.: C 53,24 H 6,09 N 5,64 Cl 28,57

Gef.: C 53,51 H 6,12 N 5,94 Cl 28,34

1-Chlormethyl-1-(amino-methyl)-isochroman (LXXVII)



4,0 g (0,0161 Mol.) der Substanz LXXVI wurden in wenig Wasser gelöst und mit 30 ml 15-prozentiger Natronlauge versetzt.^{x)} Dann wurde es dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels im Vakuum hinterblieb ein schnell kristallisierendes Öl. Die Umkristallisation ergab farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 128-129° C.

x) Auch beim Erwärmen des Gemisches auf dem Wasserbad erfolgte kein Ringschluß, sondern es wurde ebenfalls nur Verbindung LXXVII isoliert.

Ausbeute: 2,9 g (85 % d.Th.)

4,688 mg Substanz: 10,748 mg CO₂ und 2,814 mg H₂O

5,338 mg Substanz: 0,331 ml N₂ bei 27,3° C und 743 Torr

Chloridbestimmung (Parr-Bombe) :

Einwaage: 112,9 mg Substanz

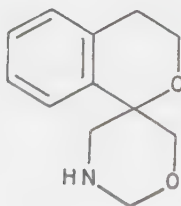
Verbrauch: 5,21 ml 0,1 n AgNO₃-Lösung

C₁₁H₁₄ClNO (211,70)

Ber.: C 62,41 H 6,66 N 6,62 Cl 16,75

Gef.: C 62,56 H 6,72 N 6,89 Cl 16,36

Benzo(d)-1.8-dioxa-10-aza-spiro(5.5)-undecan (LXXVIII)



5,0 g (0,026 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-(amino-methyl)-isochroman (LXXV) wurden in einem 250 ml Kolben in 100 ml Benzol unter Erwärmen gelöst. Es wurden 2 g (0,026 Mol.) 40-prozentige Formaldehydlösung dazugefügt und das Gemisch am Wasserabscheider gekocht, bis kein Wasser mehr

übergang (etwa 4 Stunden). Dann wurde am Vakuumrotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Das zurückbleibende zähe Öl kristallisierte bald durch und wurde dreimal aus Acetonitril umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 180-181° C.

Ausbeute: 4,2 g (79 % d.Th.)

Unter gleichen Bedingungen wurde ein Ansatz mit 3,8 g (0,02 Mol.) LXXV und 0,6 g (0,02 Mol.) Paraformaldehyd gemacht. Die erhaltenen farblosen Kristalle schmolzen bei 179-180° C und zeigten keine Schmelzpunktsdepression mit der oben beschriebenen Substanz.

Ausbeute: 3,2 g (80 % d.Th.)

4,097 mg Substanz: 10,504 mg CO₂ und 2,578 mg H₂O

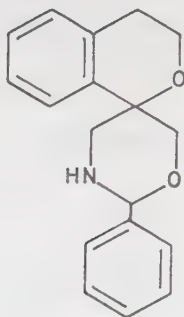
3,877 mg Substanz: 0,248 ml N₂ bei 30,9° C und 733,5 Torr

C₁₂H₁₅NO₂ (205,26)

Ber.: C 70,22 H 7,36 N 6,82

Gef.: C 70,23 H 7,04 N 6,93

Benzo(d)-1.8-dioxa-9-phenyl-10-aza-spiro(5.5)-undecan(LXXIX)



5,7 g (0,03 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-(amino-methyl)-isochroman (LXXV) und 3,2 g (0,03 Mol.) Benzaldehyd wurden in 100 ml Benzol gelöst und vier Stunden am Wasserabscheider gekocht. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zweimal aus Aethanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt der farblosen Kristalle lag bei 123-124° C.

Ausbeute: 5,5 g (67 % d.Th.)

5,392 mg Substanz: 15,144 mg CO₂ und 3,267 mg H₂O

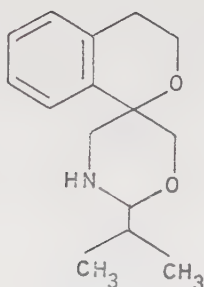
2,777 mg Substanz: 0,122 ml N₂ bei 28,2° C und 729,5 Torr

C₁₈H₁₉NO₂ (281,36)

Ber.: C 76,84 H 6,81 N 4,98

Gef.: C 76,64 H 6,78 N 4,78

Benzo(d)-1.8-dioxa-9-isopropyl-10-aza-spiro(5.5)-
undecan (LXXX)



5,3 g (0,0175 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-(amino-methyl)-isochroman (LXXV) und 1,3 g (0,0175 Mol.) Isobutyraldehyd wurden in 100 ml Benzol gelöst und vier Stunden am Wasserabscheider gekocht. Anschließend wurde am Vakuumrotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Bei einer Luftbadtemperatur von 105-110° C und 0,01 Torr ging die Substanz als wasserklares, sehr zähflüssiges Öl über.

n_D^{20} 1,5464

Ausbeute: 2,3 g (54 % d.Th.)

2,820 mg Substanz: 7,503 mg CO₂ und 2,088 mg H₂O

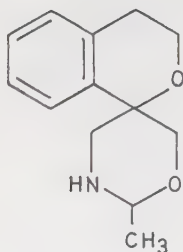
3,149 mg Substanz: 0,171 ml N₂ bei 29,1° C und 729 Torr

C₁₅H₂₁NO₂ (247,34)

Ber.: C 72,84 H 8,56 N 5,66

Gef.: C 72,61 H 8,29 N 5,89

Benzo(d)-1.8-dioxa-9-methyl-10-aza-spiro(5.5)-
undecan (LXXXI)



3,8 g (0,02 Mol.) 1-(Hydroxy-methyl)-1-(amino-methyl)-isochroman (LXXV) und 0,9 g (0,02 Mol.) Acetaldehyd wurden in 100 ml Benzol gelöst und vier Stunden am Wasserabscheider gekocht. Dann wurde am Vakuumrotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Bei einer Luftbadtemperatur von 100-105° C und 0,01 Torr ging die Substanz als wasserklares, sehr zähflüssiges Öl über.

n_D^{21} 1,5589

Ausbeute: 2,4 g (55 % d.Th.)

3,619 mg Substanz: 9,280 mg CO₂ und 2,515 mg H₂O

5,115 mg Substanz: 0,300 ml N₂ bei 28,0° C und 732,5 Torr

C₁₃H₁₇NO₂ (219,28)

Ber.: C 71,20 H 7,81 N 6,39

Gef.: C 69,98 H 7,78 N 6,43

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für
Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der
Philipps-Universität Marburg/Lahn auf Anregung
und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. H. Böhme.

Für seine großzügige Unterstützung und stets
wohlwollende Hilfe möchte ich an dieser Stelle
Herrn Professor Böhme meinen aufrichtigen Dank
aussprechen.

Lebenslauf

Am 6. März 1937 wurde ich als Sohn des Apothekers Ernst Lindenberg und seiner Ehefrau Erna, geb. Stolte, in Eschwege geboren. Mein Vater starb im Jahre 1946.

Von 1943 bis 1947 besuchte ich die Volksschule in Eschwege, daran anschließend das dortige Gymnasium, die Friedrich-Wilhelm-Schule, wo ich im März 1957 die Reifeprüfung bestand.

Meine zweijährige Praktikantenzeit in der Löwen-Apotheke von H. Baltz in Eschwege beendete ich im März 1959 mit der pharmazeutischen Vorprüfung in Kassel. Im Wintersemester 1959/60 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn Pharmazie zu studieren. Dort bestand ich das pharmazeutische Staatsexamen im Oktober 1962. Anschließend arbeitete ich bis April 1963 in der Löwen-Apotheke, Eschwege, als Kandidat der Pharmazie. Im Mai 1963 kehrte ich an das Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie in Marburg/Lahn zurück und begann im Oktober 1963 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Böhme die vorliegende Dissertation.

Im Dezember 1963 erhielt ich die Bestallung als Apotheker. Seit Februar 1964 habe ich die Stelle einer wissenschaftlichen Hilfskraft am pharmazeutischen Institut.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Böhme, Dimroth, Drawert, Eiden, Mahr, Musso, Severin, Schmid, R. Schmitz, Stachel, v. Stosch, Walcher und Zinner.

